

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. W. Löffler
Arbeit unter Leitung von Privatdozent Dr. F. Koller

KLINISCHE
UND GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN MIT
EINEM NEUEN HEPARIN-DEPOT-PRÄPARAT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

PIERRE PLANCHEREL

VON BUSSY, FRBG.

GENEHMIGT AUF ANTRAG VON PROF. DR. W. LÖFFLER

ZÜRICH 1953

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STURTZ AG., WÜRZBURG



Sonderdruck aus „Zeitschrift für Klinische Medizin“
150. Band, 3. Heft, 1953, Seite 213—259
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

MEINEN LIEBEN ELTERN
AUS DANKBARKEIT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Herrn Privatdozent Dr. med. F. KOLLER möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, sein stetes Interesse und seine wertvollen Ratschläge bei meiner Arbeit.

Meinen Teamkollegen Frau Dr. H. HU-WANG, Fräulein J. MENG, den Herren Dr. H. ZOLLIKOFER, Dr. R. HOIGNÉ und Dr. A. LOELIGER sei für ihre tüchtige Mithilfe bei den klinischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen gedankt.

Herrn Prof. Dr. H. VON MEYENBURG danke ich für die freundliche Überlassung eines Laboratoriums in seinem Institut.

Ganz besonderen Dank möchte ich den Herren Priv.-Doz. Dr. A. WINTERSTEIN, Dr. R. MARBET und Dr. A. STUDER in Basel für ihre aktive Mitarbeit und ihre guten Ratschläge ausdrücken.

Der Firma Hoffmann-La Roche in Basel sei für die Überlassung ihrer wertvollen Präparate und Reagentien, sowie für die großzügige materielle Unterstützung bestens gedankt.

Zürich, April 1951.

Curriculum Vitae

Am 24. Juni 1923 wurde ich in Zürich geboren. Hier besuchte ich die Primarschule und die Literarabteilung des kantonalen Gymnasiums. Im Sommer 1942 bestand ich das Maturitätsexamen. Mein durch längere Aktivdienstperioden unterbrochenes Medizinstudium absolvierte ich an den Universitäten von Zürich, Fribourg i. Ue. und Paris. Im Frühjahr 1950 schloß ich es in Zürich mit dem Staatsexamen ab.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. W. LÖFFLER).

Klinische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen mit einem neuen Heparindepotpräparat*.

Von

PIERRE PLANCHEREL.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. April 1952.)

Einleitung.

Die Bedeutung des 1916 von JAY McLEAN^{52, 30} entdeckten Heparins in der Behandlung und Prophylaxe der thrombo-embolischen Erkrankungen ist heute wohl allgemein anerkannt.

Chemisch handelt es sich um einen Polyschwefelsäureester des Mucotins, also um ein Polymerisationsprodukt eines Kohlenhydrates, mit einem hohen Molekulargewicht von etwa 16000³⁶.

Heparin soll nach JAKUES u. a. in Geweben und Organen abgelagert und dort abgebaut, zum Teil auch durch Fermente inaktiviert oder durch gerinnungsfördernde Substanzen neutralisiert und zum anderen Teil durch die Nieren wieder ausgeschieden werden^{10, 53, 69, 61, 30, 32, 33, 73}. Nach den meisten Autoren sollen zwischen 10—20% des im Überschuß zugeführten Heparins im Harn wieder ausgeschieden werden; nach PIPER sollen es sogar bis gegen 50% sein⁶¹.

Die *Wirkungsmechanismen* des Heparins sind recht vielfältig. Auf alle diese Hypothesen einzugehen ersparen wir uns^{30, 56, 63, 7, 29, 67, 37, 77, 12, 11, 17, 64, 25, 26, 46, 81, 55, 93, 58, 70}. Seine Hauptwirkung entwickelt es in der 2. Gerinnungsphase, wo es, im Zusammenwirken mit einem Plasmafaktor, Co-Faktor I oder Co-Inhibitor, auch Heparinkomplement genannt das gebildete Thrombin neutralisieren soll^{30, 9, 85}. Es wird deshalb auch „*Heparin-Antithrombin*“ genannt.

Die *Indikationen* des Heparins sind: Thrombosen, Embolien und Infarkte, sowie deren Prophylaxe. Außerdem verwendet man es noch bei Bluttransfusionen, bei Erfrierungen, in der Gefäßchirurgie, zur Verhütung von Adhäsionen seröser Häute, bei fibrinösen Erkrankungen, ja sogar bei Poliomyelitis und Schwangerschafts-toxämie.

Es kann nur parenteral verabreicht werden. Enteral gegeben wird es nicht resorbiert und unverändert wieder ausgeschieden¹⁸.

Die Vorteile der *intravenösen Applikation* sind die sofortige Wirksamkeit des injizierten Heparins, sowie die relative Schmerzlosigkeit. Ihre Nachteile sind die nur kurz anhaltende Wirksamkeit, welche ungefähr 2—4 Std beträgt, sowie die dadurch bedingte 3—4malige Wiederholung der intravenösen Injektion während des Tages. Um dieser allzu kurzen Wirksamkeit zu begegnen und die lästigen

* Liquemin-Depot „Roche“ der Firma Hoffmann-La Roche in Basel, welches uns von der Herstellerin in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt wurde.

intravenösen Injektionen zu umgehen, versuchte man schon verschiedentlich auch die subcutane, bzw. *intramuskuläre Applikationsart*.

Hiezu wurden *verschiedene Menstrua* verwendet:

Wasser. Das Prinzip beruht auf einer gewöhnlichen, wäßrigen Lösung von Heparin in möglichst hochkonzentrierter Form. Der Konzentration ist allerdings durch die zunehmende Viscosität der Lösung eine Grenze gesetzt^{78, 90, 13, 94}.

Öl. VORZIMMER verwendete ein Gemisch von 35% Cholesterinderivaten, 63% Öl und 2% Wachs^{88, 89}.

Pitkin-Menstruum. Bei diesem handelt es sich um ein Gemisch von wäßrigem Heparin mit Gelatinedextrose und Essigsäure^{47-49, 4, 4, 84}.

Polyvinylpyrrolidon. Auch Subtosan genannt. Es handelt sich um ein Plasmasersatzpräparat, welches von PUNDEL vorgeschlagen wurde. Als Menstruum wurde ihm noch Novocain beigemischt⁶².

Caronamid. Dieses wurde bereits früher zur Erzielung einer protrahierten Penicillinwirkung gegeben. Es handelt sich um 4'-Carboxyphenylmethan-sulfanilid. Dieses soll die Nierenschwelle für Penicillin erhöhen und dadurch seine Ausscheidung verlangsamen. Versuche wurden auch bei der Heparinapplikation damit gemacht, doch scheint die Wirkung über eine Nierenschädigung zu gehen^{76, 50}.

Vasoconstrictoren. Alle oben aufgezählten Menstrua wurden versuchsweise auch in Kombination mit Vasoconstrictoren verwendet. Diese sollen: durch die Vasoconstriction eine verlangsamte Resorption bewirken; der Heparinvasodilatation lokal entgegenwirken und damit die Hämatomhäufigkeit herabsetzen.

Unsere Versuche wurden mit dem gewöhnlichen wäßrigen Heparin mit einem Vasoconstrictorenzusatz durchgeführt.

Vorgängig aber haben wir selber die verschiedenen ausländischen Depotpräparate, wie Pitkinmenstruum, Pundel-Subtosan und Ölpräparate versucht. Wir konnten bei den meisten eine gerinnungsphysiologisch genügend hohe Wirksamkeit feststellen, doch war die Wirkungs-dauer bei den verschiedenen Patienten außerordentlich verschieden lang und die Häufigkeit von starken Schmerzen, Infiltrationen und Hämatomen allzugroß. Die therapeutische Anwendung wurde dadurch stark behindert, oft geradezu verunmöglicht.

Neues, von uns untersuchtes Depotpräparat. Es handelt sich bei diesen Präparaten um eine wäßrige Lösung von Heparin in hochkonzentrierter Form. 1 cm³ enthält 40000 IHE, also ungefähr eine Tagesdosis. Als Zusatz kam eine variierende Menge eines Vasoconstrictors zur Anwendung.

Unsere Präparate wurden aus den Organen zweier verschiedener Tiere hergestellt: Ro 1—2232/690 aus Organen des Rindes, mit 10 mg Ephedrin; Ro 1—2232/696 aus Organen des Rindes, mit 20 mg Ephedrin; Ro 1—2232/707 chemisch modifiziertes Heparin aus Organen des Schafes, mit 20 mg Ephedrin.

Untersuchungsmethoden und deren Ausführung.

Wir geben im folgenden eine kurze Übersicht über die von uns durchgeführten Untersuchungen und deren Ausführung.

1. Blutgerinnungszeit.

Diese wurde nach zwei verschiedenen Methoden bestimmt:

a) *Blutgerinnungszeit nach LEE-WHITE.* Diese wird im Wasserbad bei 37° C durchgeführt. Vor der intravenösen Blutentnahme wird die Spritze mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Bei der Blutentnahme wird die Stoppuhr betätigt, dann vom entnommenen Blute in 2 Röhrchen von 6 cm Länge und 8 mm Durchmesser je 1 cm³ Blut gegeben. Die Röhrchen werden in das Wasserbad gestellt und das erste alle 30 sec gekippt. Dies wird solange wiederholt, bis das Blut in diesem Röhrchen vollständig geronnen ist. Dann fährt man mit dem zweiten Röhrchen ebenso fort, bis auch dort das Blut vollständig geronnen ist. In diesem Augenblick wird die Uhr wieder gestoppt. Dies ergibt unsere Gerinnungszeit nach LEE-WHITE⁴³. — Normalwerte: 5—8 min.

b) *Blutgerinnungszeit nach der Uhrglasmethode.* In ein Uhrglas von konstanter Form werden 20 mm³ Aqua bidest. ster. gegeben. Nach Desinfektion wird in eine Fingerbeere ein Stich gemacht. Es soll das Blut ohne zu drücken spontan austreten. Mit einer 20 mm³-Pipette wird bis zur Marke 1 Blut aufgesogen und dieses mit dem Tropfen Aqua bidest. auf dem Uhrglas gemischt. In diesem Moment wird die Stoppuhr betätigt. Alle 30 sec wird mit einem Glasstab durch das Blut-Wassergemisch gefahren und der erste Fibrinfaden gestoppt. — Normalzeit: bei Zimmertemperatur unter 5 min.

2. Antithrombinbestimmung.

Diese erfolgte nach der Methode von QUICK durch Messung der Thrombinzeit⁶⁵. 10 mg eines hochaktiven und gereinigten Thrombinpulvers* werden in 5 cm³ Glycerin 70% gelöst⁷⁵. Diese Stammlösung konnten wir 2—3 Wochen ohne Aktivitätsverluste im Eisschrank aufbewahren. Vor Gebrauch stellten wir aus dieser Stammlösung eine Verdünnung in Aqua bidest. ster. her und testeten diese Verdünnung gegen eine Fibrinogenlösung von 25 mg Fibrinogen in 5 cm³ physiol. Kochsalzlösung (500 mg-%). Diese Testung geschieht im Wasserbad von 30° C. Zu 0,2 cm³ Fibrinogenlösung wird 0,1 cm³ Thrombinlösung zugeblasen. Es wird die Zeit gestoppt und alle Sekunden eine Platinöse durch das Gemisch gezogen. Man beginnt damit nach etwa 8 sec, um die Inkubation nicht zu stören. Im Momente, in welchem an der Platinöse ein festes Gerinnsel, „clot“, hängen bleibt, wird die Zeit gestoppt. Die Thrombinverdünnung der Stammlösung soll nun so gewählt werden, daß diese Zeitspanne bis zur „clot“-Bildung etwa 11—12 sec beträgt. Nach unseren eigenen Erfahrungen mußten wir hierzu die Stammlösung im Verhältnis 1:10 bis 1:20 verdünnen. Zur genaueren Kontrolle wird die nun so eingestellte Thrombinlösung auch noch gegen ein Normalplasma getestet, denn es kann auch das Fibrinogen seine Aktivität verloren oder geändert haben. Ein solches Normalplasma haben wir ständig im „deep-freezer“ zur Verfügung: Zu 0,2 cm³ Normalplasma wird 0,1 cm³ Thrombinverdünnung zugeblasen und die „clot“-Zeit gemessen. Sie soll zwischen 16—18 sec betragen, dann ist unsere Thrombinlösung verwendungsbereit.

Nun können wir zur Thrombinzeitbestimmung des Patientenplasmas schreiten. Im Prinzip handelt es sich um eine Titrationsmethode. Wir neutralisieren eine konstante Menge Thrombin (0,1 cm³) durch die unbekannte Menge Heparin-Antithrombin des Patientenplasmas (0,2 cm³). Die Antithrombinmenge ist der Thrombinzeit („clot“-Zeit) direkt proportional, denn je mehr Antithrombin im Plasma vorhanden ist, desto mehr Thrombin wird neutralisiert, desto weniger bleibt davon für den eigentlichen Gerinnungsvorgang frei, desto länger wird also die clot-Zeit bzw. Thrombinzeit werden.

* Topostasin „Roche“ à 50 NIH/mg.

Die *Blutentnahme* zur Thrombinzeitbestimmung wurde folgendermaßen durchgeführt: Wir verwendeten Reagensgläser, welche vorher mit Silikon unbenetzbar gemacht wurden (Silikone Dri-film 9987 der General Electric Inc.). Zu 1 cm³ Natriumoxalat wurden mit einer Flügelnadel 9 cm³ Venenblut gegeben. Das Blut wurde, sofern man es nicht sofort bestimmen konnte, zentrifugiert und das Plasma über Nacht in den Eisschrank gestellt und dann die Thrombinzeit nach der beschriebenen Methode gemessen. Die Thrombinzeit blieb auch nach wochenlanger Aufbewahrung im Tieffrierapparat sehr konstant.

3. „Prothrombin“bestimmung.

Diese wurde nach der üblichen 1-Stufenmethode von QUICK durchgeführt⁶⁶, bestimmt somit den ganzen Komplex: Prothrombin, Faktor V und Faktor VII. Man versuchte auch, diese Methode durch Plasmaverdünnungen zu verfeinern und vor allem auf diese Art die Antithrombinwirkung zu eliminieren.

4. Thrombocytenzählung.

Sie wurden im Phasenkontrastverfahren nach ZERNICKE direkt ausgezählt⁶⁶. Es werden in einer Erythrocytenpipette einige Tropfen einer Cocainlösung nach FEISSELY, modifiziert von MENG, aspiriert^{16, 57}. Sodann läßt man etwas Luft nachfolgen und zieht dann 0,5 cm³ Blut aus der Fingerbeere auf. Mit Cocainlösung bis zur Marke 101 auffüllen und 3 min schütteln. Die ersten Tropfen werden nicht verwendet. 1 Tropfen wird nun in die Zählkammer nach TÜRCK bzw. BÜRCKER gegeben. Nun läßt man die Zählkammer zur Hämolyse der Erythrocyten und zur Sedimentierung der Thrombocyten 15 min stehen. Auszählung der Thrombocyten im Phasenmikroskop. In der TÜRCKschen Zählkammer werden die 4 großen Eckfelder ausgezählt, die 4 Resultate dann addiert und die Summe mit 500 multipliziert. Es resultiert ein Ergebnis, welches sich auf Thrombocyten je Kubikzentimeter Blut bezieht. Beim normalen Menschen beträgt es 200 000—300 000 Thrombocyten je Kubikmillimeter.

Der große Vorteil dieser direkten Methode liegt darin, daß man sich nicht auf einen zweiten Wert, nämlich die Erythrocyten bezieht, die Fehlergrenze also damit viel kleiner wird als bei FONIO.

5. Zählung der Gesamtleukocyten und der Eosinophilen.

Diese Zählung wurde nach der Methode von T. G. RANDOLF durchgeführt⁶⁸. Es werden hiezu zwei Lösungen benötigt:

Lösung I. Methylenblau	0,1	Lösung II. Phloxin	0,1
Propylenglykol	50,0	Propylenglykol	50,0
Aqua dest. ad	100,0	Aqua dest. ad	100,0

Es werden 3 Teile Lösung I mit 7 Teilen Lösung II gemischt. Diese Mischung bleibt etwa 4 Std brauchbar.

Aufziehen des Blutes in die Leukocytenpipette und Verdünnung mit der frisch hergestellten Farblösung nach der üblichen Methode. — Man füllt nun die Zählkammer (für Gesamtleukocyten TÜRCK bzw. BÜRCKER, für die Eosinophilen FUCHS-ROSENTHAL) und wartet 3—5 min bis zur Zählung der Gesamtleukocyten. 8 bis 15 min für die Eosinophilen, da erst nach dieser Zeit die Färbung ihr Optimum erreicht hat.

6. Capillarresistenz.

Die Capillarresistenz wurde nach der Methode von FRANKE, BORBÉLY und FRISCHKNECHT gemessen^{19, 20, 6, 21}. Ihr Prinzip beruht darauf, daß mit einer Sauglocke von 3 cm Durchmesser in der Supraclaviculargrube während einer

konstanten Zeit von 60 sec ein variabler negativer Druck auf die Haut ausgeübt wird. Der Versuch wird so lange mit steigendem negativen Druck ausgeführt, bis auf der Haut nach einem ganz bestimmten Unterdruck gerade noch 2—3 punktförmige Petechien hervorgerufen werden. Der hierzu verwendete Unterdruck in cm Hg/cm² wird auch kritischer Druck genannt und gibt uns ein Maß für die Capillarresistenz. Je größer diese ist, desto größer ist auch der benötigte Unterdruck. „Das praktische Ziel dieses Saugverfahrens besteht nicht in der Bestimmung des absoluten Grades der Capillarwanddicke, sondern in der Kontrolle der fortlaufenden Schwankungen dieser Capillarwanddicke während der Wirkungsdauer endogener oder exogener Reize“²¹. — Der Normalwert dieser Capillarresistenz beträgt 10—20 cm Hg/cm².

7. Heparinausscheidung im Urin.

Wir verwendeten zwei verschiedene Methoden: eine biologische, die gerinnungsphysiologische Aktivitätsbestimmung des ausgeschiedenen Uroheparins und eine chemische, die nephelometrische Bestimmung des Uroheparins.

a) *Bestimmung der gerinnungsphysiologischen Aktivität des ausgeschiedenen Urins.* Zur Anwendung kam eine von STUDER und WINTERSTEIN entwickelte Methode^{80, 82}. Ihr Prinzip beruht darauf, daß eine „durch Zusatz konstanter Mengen Thrombin bewirkte Gerinnungszeit von Citrat- bzw. Oxalatplasma durch Zugabe steigender Mengen eines Standardheparins verlängert wird. Beim Eintragen der so erhaltenen Gerinnungszeiten in ein Koordinatensystem — Gerinnungszeit als Ordinate, Heparinkonzentration als Abszisse — erhält man eine Standardkurve. Auf Grund der bei gleicher Thrombinkonzentration durch ein Heparin unbekannter Aktivität hervorgerufenen Verlängerung der Gerinnungszeit kann die Aktivität dieses zu bestimmenden Heparinpräparates bzw. des heparinhaltigen Urins an Hand der Standardkurve ermittelt werden.“ Die Aktivität ist aber keineswegs identisch mit dem quantitativen Gehalt an Heparin, da z. B. teilweise abgebaute Molekülgruppen chemisch immer noch Heparin sind, gerinnungsphysiologisch aber an Aktivität verloren haben. Es scheint die biologische Aktivität des Heparins sowohl von seinem Gehalt an Sulfogruppen als auch von seiner Molekülgröße abhängig zu sein.

b) *Nephelometrische Bestimmung des Heparins im Urin.* Diese Methode kam wegen ihrer Einfachheit bei der täglichen Ausscheidungskontrolle unserer Behandlungsfälle zur Anwendung. „Diese neue Bestimmungsmethode besteht im Prinzip darin, daß Heparin durch ein spezifisches Fällungsmittel in ein schwer lösliches Salz übergeführt wird, welches im Urin kolloidal gelöst bleibt. Die gebildete Trübung wird nephelometrisch ausgewertet. Diese Fällungssubstanz wurde im Dimethyl-amino-methyl-dibenzo-furan von WENNER, Nutley, synthetisch hergestellt. Im Urin lassen sich damit noch Heparinkonzentrationen von 1 mg-% nachweisen. Die Reaktion wird nur durch Eiweißanwesenheit im Urin gestört. In solchen Fällen muß das Eiweiß durch kurzes Kochen des Urins in Gegenwart von etwas Kieselgur zuerst entfernt werden.“

Für die quantitative Bestimmung der entstehenden Trübung kann jeder Nephelometer verwendet werden. Für den Gebrauch der Methode in der Klinik oder am Krankenbett jedoch hat sich ein von MARBET und WINTERSTEIN entwickeltes „Papier-nephelometer“ als ausgezeichnet und recht genau erwiesen.

Die genaue Durchführung dieser Bestimmungen wird von MARBET und WINTERSTEIN beschrieben⁸³.

8. Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität des Plasmas.

Diese wurde nach zwei verschiedenen Methoden geprüft:

a) Nach MAC FARLANE und BIGGS. 0,5 cm³ Oxalatplasma werden mit Veronalpuffer nach MICHAELIS (p_H 7,4) 1:16, 1:32, 1:64 verdünnt. Wir stellen zwei solcher

Verdünnungsreihen her. Die erste wird mit 0,5 cm³ 1/40 mol. CaCl₂-Lösung, die zweite mit 0,5 cm³ 1:20 verdünnter Thrombinstammlyse beschickt. Es tritt bei beiden nach einiger Zeit eine Gerinnung ein. Die Reihen werden 24 Std in den Brutschrank gestellt bei 37° C. Die Fibrinolyse wird als positiv bewertet, wenn das Gerinnsel vollständig aufgelöst wurde⁵¹.

b) Nach ASTRUP. Hier handelt es sich um ein Fibrinplattenverfahren. Auf diese wird ein Tropfen Patientenplasma gegeben und die Platten während 24 Std bei 37° C in den Brutschrank gelegt. Als positive Fibrinolyse wird eine vollständige Auflösung des Fibrins rund um den Plasmatropfen gewertet³.

Belastungen mit Depotheparin.

1. Die praktische Durchführung der Belastung in der Klinik.

Belastungen wurden in allen jenen Fällen durchgeführt, bei welchen eine Indikation zur Anticoagulantientherapie gegeben war. Es betraf also vor allem Thromboseerkrankungen, Lungen- und Herzinfarkte, aber auch thrombosegefährdete Patienten nach Operationen usw.

Eine Belastung erstreckte sich über 24 Std. Wir begannen jeweils morgens um 6 Uhr mit einer Bestimmung der Vorwerte. Um 9 Uhr wurde dem Patienten 1 cm³ des Depotheparins tief intramuskulär injiziert. Hierzu verwendete man eine möglichst feine Nadel. Zu Beginn unserer Untersuchungsserie wurde die Injektion intragluteal gemacht, doch erwies sich später die Injektion in den Quadriceps femoris als günstiger, sowohl was die Resorptionsgeschwindigkeit als auch was die klinische Beobachtung eventuell auftretender Hämatome betrifft.

In der Folge wurden 3stündlich die uns interessierenden Faktoren bestimmt, nämlich: Antithrombin, Gerinnungszeit, Blutdruck und Puls, Capillarresistenz, Prothrombinaktivität, Blutzellen, Heparinausscheidung im Urin.

2. Ergebnisse der Depotheparinbelastungen.

a) *Thrombinzeit nach QUICK* (Tabelle 1). Die Wirkungsdauer war also bei den 3 Präparaten ungefähr dieselbe, nämlich 20—22 Std. Besonders günstig erscheint uns, daß diese Wirkungsdauer in keinem Falle überschritten und nur in 3 Fällen von 40 unterboten wurde. Dies erleichtert uns eine regelmäßige Therapie in Form von einer Injektion alle 24 Std ganz besonders.

Die Präparate 690 und 696, welche aus Rinderlunge gewonnen wurden, zeigten eine dem chemisch modifizierten Heparin aus Schaf-lunge, Präparat 707, deutlich überlegene Wirkung in bezug auf die Erhöhung des Antithrombins im Blute. Diesen Nachteil des Schafheparins suchten wir durch eine höhere Dosierung auszugleichen.

Tabelle 1. *Thrombinzeit nach QUICK.*

Präparat	Wirkungs- maximum erreicht nach Std	Dauer des Wirkungs- maximums Std	Durchschnitt- liche Höhe des Wirkungs- maximums sec TZ	Normalisiert nach Std
690	4—6	7	über 180	20—21
696	3—4	3—12	„ 40	20—22
707	7	2—3	23—37	20—22

Durch die Dosierung von 80000 IHE statt der üblichen 40000 E konnten wir wohl den Antithrombintiter im Blute wesentlich erhöhen,

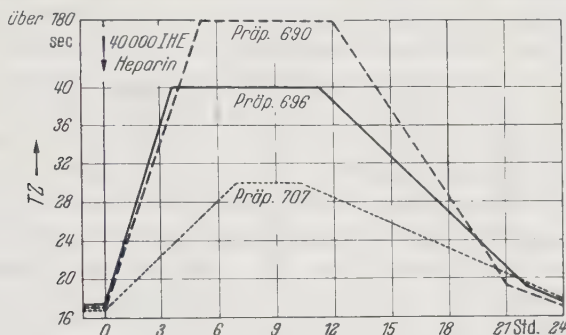


Abb. 1. Durchschnittliche Thrombinzeiten der verschiedenen Depotheparinpräparate.

hingegen erzielten wir dadurch keinerlei Verlängerung der Wirkungs-
dauer. Wir mußten also, um mit dem Heparin des Schafes eine gleich
starke Wirkung wie mit
jenem des Rindes zu er-
reichen, dieses viel höher
dosieren, was die The-
rapie bedeutend ver-
teuern müßte.

Wie schon KOLLER,
DE TAKATS und GIL-
BERT, HAGEDORN und BARKER,
ABRAHAM und GLYNN, SCHWARZ
und USTERI^{39, 40, 83, 24, 1, 74, 41} fan-
den wir auch bei unseren intra-
muskulären Heparintoleranz-
testen zwei große Gruppen von
„Reaktoren“: die *Hyporeak-
toren*, zu welchen vornehmlich
gehören: Thrombosen und
Thrombophlebitiden, Embolien
und Infarkte, lobäre und lo-
buläre Pneumonien, Pleuritis
exsudativa; die *Hyperreaktoren*,
zu diesen gehören vor allem
alle diffusen Leberkrankheiten;
die *normal reagierenden* Fälle, die die ganze Skala zwischen diesen
beiden extremen Gruppen ausfüllen.

Diese Reaktionstypen erlauben es uns bereits, in bezug auf die
Schwere des Falles, bzw. auf die Thrombosegefährdung, wenn auch

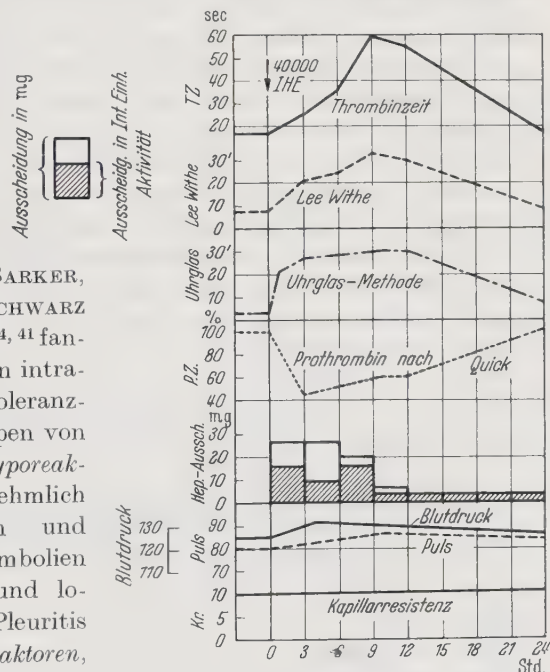


Abb. 2. Belastungsergebnisse mit Depotheparin.

sehr vorsichtig und nur in Zusammenarbeit mit der Klinik, Schlüsse zu ziehen.

b) *Gerinnungszeit nach LEE-WHITE und nach der Uhrglasmethode.* In einer Anzahl von Belastungen bestimmten wir parallel zur Thrombinzeit auch die Blutgerinnungszeit nach den beiden Methoden von LEE WHITE und der Uhrglasmethode. Diese beiden Methoden haben gegenüber der QUICKschen Thrombinzeitmethode den großen Vorteil, von allen empfindlichen Reagentien unabhängig und mit den einfachsten Mitteln durchführbar zu sein. Sie können deshalb sowohl in kleineren Spitälern wie auch in der Praxis durchgeführt werden. Außerdem geben sie uns ein viel plastischeres Bild vom Gerinnungsgeschehen im Körper, da sie annähernd mit physiologischen Mitteln arbeiten.

Die Uhrglasmethode hat gegenüber LEE-WHITE noch den großen Vorteil, die täglichen Venenpunktionen durch einen einfachen Stich in die Fingerbeere zu ersetzen und trotzdem so genau zu arbeiten wie die kompliziertere Venenblutmethode.

Diese Bestimmungen dienten uns als Vergleichswerte für die physiologische Bedeutung unserer Thrombinzeiterhöhung.

Die Blutgerinnungszeit verläuft der Thrombinzeit durchaus parallel, aber keineswegs direkt proportional. Dies scheint uns natürlich zu sein, erfaßt die Thrombinzeitmethode doch nur die Änderung des Antithrombins im Blute. Da aber das Heparin, wie wir früher erwähnten, noch andere physiologische Wirkungen entfaltet, werden diese nur durch die Gerinnungszeitmethoden erfaßt. Diese Methoden bieten uns somit einen besseren Einblick in die Gerinnungsverzögerung als das künstlich eingeschränkte Gerinnungssystem der QUICKschen Thrombinzeitmethode. Da sie außerdem einfacher durchführbar sind, ziehen wir sie für den klinischen Gebrauch der TZ-Methode vor.

c) *Heparinausscheidung im 24-Std-Urin.* Heparin konnte bereits 30 min nach der intramuskulären Injektion sowohl nephelometrisch als auch gerinnungsphysiologisch im Urin nachgewiesen werden.

Tabelle 2. *Heparinausscheidung im 24 Std-Urin.*

Name	3 Std %	6 Std %	9 Std %	12 Std %	15 Std %	18 Std %	21 Std %	24 Std %	Total %
B.H.	3,5	3	3	4,5		10			24
L.H.	12,5	5			7		0		48
B.R.	2,5	8,5		33				2	24,5
B.A.	2,5	1,8	1	0,5	0	0	0	0	5,8
D.L.	5,5	6	3,5			0			15
M.R.	7	7	5	1		3		0	23
R.G.	5	3	2	1		5		2	18
W.M.	0,5	1,5	0,5			0			2,5
Z.H.	3	2,5	1	1		2		0	9,5

Die Prozente sind auf Milligramm Heparin bezogen, bei einer injizierten Menge von 400 mg.

Wir sahen im allgemeinen zwei Ausscheidungstypen: Der erste scheidet sehr kurz nach der Injektion ein Maximum an Heparin aus, worauf die Ausscheidung immer mehr zurückgeht. Der andere scheidet in zunehmendem Maße aus, erreicht nach etwa 6—8 Std ein Maximum an Ausscheidung und sinkt dann wieder ab.

Die Heparinausscheidungskurve entsprach in großen Zügen also durchaus der Thrombinzeitkurve und somit dem Antithrombingehalt des Blutes. Immerhin muß man einschränkend feststellen, daß das Maximum der Ausscheidung und das des Blutantithrombins durchaus um mehrere Stunden gegeneinander verschoben sein können.

Durchschnittlich fanden wir nephelometrisch eine Heparinausscheidung von 19% der injizierten Heparinmenge. In der Literatur fanden wir ähnliche Werte angegeben^{53, 69, 61}.

Parallel zu unseren nephelometrischen Bestimmungen wurde der Urin auch auf seine gerinnungshemmende Wirkung hin untersucht. Wir fanden, daß die gerinnungsphysiologisch gemessene Heparinausscheidung nur etwa 10% der injizierten Heparinmenge entsprach. Also 9% weniger als nephelometrisch gefunden wurden.

Somit hat das durch die Nieren ausgeschiedene Heparin nur noch 50% seiner ursprünglichen Aktivität. Nach PIPER soll der anticoagulatorische Effekt des Heparins von seiner Molekulargröße abhängig sein. Es würde sich also bei dem durch die Nieren ausgeschiedenen Heparin um kleinere Moleküle, eventuell Abbauprodukte des hochpolymeren Polysaccharides handeln⁶¹. Auch JAKES und Mitarbeiter fanden, der Aktivitätsunterschied verschiedener Heparine sei auf Größenunterschiede der Saccharidketten zurückzuführen³⁴.

MARBET und WINTERSTEIN fanden ihrerseits, daß das Heparin beim Durchgang durch den Organismus etwa $\frac{2}{3}$ seiner Aktivität einbüße⁵³.

Chemisch handelt es sich bei diesem Ausscheidungsprodukt immer noch um Heparin, also Mucoitinpolyschwefelsäureester. BEST und JAKES nennen diese Substanz, im Gegensatz zu dem Körperheparin, Uroheparin⁵.

Wir sahen früher, daß der Antithrombintiter des Blutes wesentlich vom klinischen Zustande des Patienten abhängig ist. Dasselbe konnten wir nun auch bei der Heparinausscheidung feststellen: Schwere Thrombophlebitiden, Lungeninfarkte in ihrem frischen Stadium zeigten eine Ausscheidung, die weit unter 19% lag, während klinisch leichtere Fälle Ausscheidungswerte über 20%, in einem Falle bis zu 55% aufwiesen.

Auch die gerinnungsphysiologisch gemessene Heparinausscheidung unterliegt scheinbar diesem Gesetz. Dies gilt vor allem bei Patienten mit schwerem Zustandsbild, wo das ausgeschiedene Heparin nur noch 20% seiner gerinnungshemmenden Aktivität besitzt, während leichte Fälle Heparin von 70—90% Aktivität ausscheiden.

Nach MARBET und WINTERSTEIN werden die Mucoitinpolyschwefelsäureester durch partielle Depolymerisierung teilweise inaktiviert und als

niedermolekulare Bruchstücke des injizierten Heparins wieder ausgeschieden⁵³. Auch PIPER glaubt, es würden vorzugsweise niedermolekulare Bruchstücke des Polymeren durch die Nieren filtriert⁶¹.

Die Frage nach dem Agens, welches diese Depolymerisierung bewirkt, steht noch offen. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Ferment^{15, 33}. Diese Annahme erklärt uns aber die oben beschriebene Erscheinung nicht, wonach bei größerem Bedarf das ausgeschiedene Heparin weniger aktiv ist. Es scheint also stärker abgebaut zu werden, wenn im Organismus viel Thrombin vorhanden ist, somit viel Heparin gebunden wird.

d) *Fibrinolytische Aktivität*. Es gelang uns in keinem Falle eine solche mit unseren Methoden nachzuweisen.

e) *Blutdruck und Puls*. Weder Blutdruck noch Puls zeigten Änderungen, die außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite gelegen hätten. Die geringe Ephedrinmenge von 10 bzw. 20 mg wirkt sich also nur lokal vasoconstrictorisch aus. Dies ist begreiflich, liegt doch die therapeutische Dosis bei etwa 50 mg und höher.

f) *Capillarresistenz*. Auch diese zeigte bei einmaliger Belastung keinerlei bedeutsame Änderung. In einem einzigen Falle fiel die Capillarresistenz im Laufe der Belastung von 10 auf 5 cm Hg, doch handelte es sich um einen durch eine frühere Heparinbehandlung sensibilisierten Patienten, somit um eine allergische Erscheinung (s. Kasuistik D. L., S. 248).

g) *Prothrombin*. Mit der Prothrombinbestimmung nach QUICK fanden wir regelmäßig ein Absinken zum Teil bis auf 36% der sog. „Prothrombin“aktivität. Die Kurve der Belastung ergab ein etwa spiegelbildliches Verhalten zum Antithrombin. In der Tat handelt es sich nicht um ein eigentliches Absinken des Prothrombins unter Heparinwirkung, sondern nur um eine Wirkung des Antithrombins in der QUICKSchen Untersuchungsanordnung. Diese Wirkung kann durch Plasmaverdünnungen von 1:10 eliminiert werden, worauf wir eine unveränderte Prothrombinaktivität finden.

h) *Thrombocyten*. Vorerst untersuchten wir 3stündlich den Verlauf der Thrombocyten ohne Heparininjektion. Die Thrombocytenzahl scheint einer ziemlich regelmäßigen 24Std-Periodik zu unterliegen. Das Maximum wird nachmittags zwischen 12 und 18 Uhr erreicht, während das Minimum in der Nacht liegt²².

Nach Aufstellen der Tageskurve ohne Belastung wurde am nächsten Morgen 1 cm³ Heparin injiziert und wiederum eine Tageskurve der Thrombocyten aufgestellt. Wir fanden dabei Werte, welche jenen des Vortages durchaus entsprachen.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß Heparin die Thrombocytenzahl bei einmaliger Injektion nicht wesentlich beeinflusst. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Angaben COPLEYS und ROPPS, wonach bei Heparinapplikation im Tierversuch regelmäßig eine Plättchenverminderung gefunden wurde¹².

i) *Sonstige Erscheinungen.* Schmerzen traten nach der einmaligen Injektion nur selten auf. Auch Hämatome nach einer einzigen Injektion waren äußerst selten. Andere Unverträglichkeitsreaktionen wurden bei den Belastungen nie beobachtet.

Behandlungen mit Depotheparin.

Das Depotheparin wurde bei Thrombosen und Thrombophlebitiden bei Lungeninfarkten und in mehreren Fällen von Myokardinfarkt gegeben. In 2 Fällen wurden auch arteriosklerotische Gangrän bzw. ein Morbus Winiwarter-Bürger damit behandelt. Prophylaktisch wurde es vor allem postoperativ gegeben, so mit Vorliebe nach Thrombektomie, allgemein in der Gefäßchirurgie und speziell nach thrombosegefährdeten Operationen wie: Herniotomien, Cholecystektomien usw. Prophylaktisch wurde es aber auch gegeben bei Patienten mit Varicosis crurum, bei Insufficiencia cordis, Adipositas, Diabetes u. a. m.

Kontraindikationen für eine Heparinbehandlung waren: Hämorrhagische Diathesen, Magenulcera, Darmulcera, Encephalorrhagien, Purpura; operative Eingriffe in das ZNS; Endokarditis lenta.

Vorsichtig wurde die Indikation gestellt bei: Lebererkrankungen mit erhöhtem Spontan-Antithrombin; Nierenerkrankungen (erhöhte Blutungsgefahr); in graviditate; postoperativ; bei Hypertensionen (da Ephedrinzusatz).

Wir werden im folgenden eine kurze Zusammenstellung unserer Behandlungen bringen, welche wir in 4 große Gruppen gegliedert haben: 1. Thrombosen und Thrombophlebitiden; 2. Lungeninfarkte; 3. Myokardinfarkte; 4. Thromboseprophylaxe.

Dieser Zusammenstellung lassen wir die Kasuistik ausgewählter Fälle folgen (s. Tabelle 3).

1. Thrombosen und Thrombophlebitiden.

Es wurden behandelt 24 Fälle von Thrombosen und Thrombophlebitiden, wovon 1 ad exitum kam. Sie erhielten durchschnittlich intravenöse Injektionen: 4,6 zu 16700 IHE = total 77000 IHE; intramuskuläre Injektionen: 9,5 zu 30000 IHE = total 285000 IHE. Therapie-dauer war durchschnittlich 11 Tage. Beschwerdefreiheit durchschnittlich am 7. Tage. Aufgestanden durchschnittlich am 14. Tage. — Mit „Pyran“ (= Cumopyran, LINKS Präparat 63) nachbehandelt 38%, lokale Schmerzen bei 34%, lokale Hämatome bei 25% der Patienten. Hämaturie trat auf bei 4%, Hauterscheinungen bei 8% der Patienten. Rezidive während der Behandlung in 8% der Fälle*.

* Wir geben diese und die folgenden Prozentzahlen in Anbetracht der kleinen Zahl von Fällen mit Vorbehalt wieder; sie sollen lediglich den Vergleich mit anderen Statistiken erleichtern.

Thrombophlebitiden.

Therapiedauer	↑	Beschwerdefreiheit	Nachbehandlung mit Pyran	Lokale Schmerzen	Lokale Hämatome	Hämaturie	Hauterscheinungen	Abnahme von				Rezidive während der Behandlung	Grundkrankheit
								Thrombocyten	Hämoglobin	Quick	Capillarresistenz		
17	—	19	+	—	—	—	+						
4	19	7	+	+	+	—	—	+	—	—	—	—	Gangrän
6	12	6	+	+	+	Me-	—	+	—	—	—	—	
18	39	13	—	—	—	laena	—	—	—	—	—	—	
2	—	3	—	—	—	—	—					—	Sprue
5	—	5	—	—	—	—	—					—	Meningitis
7	—	6	—	—	—	—	—					—	Diabetes m.
4	12	9	+	—	—	—	—					—	Gangrän
15	11	9	—	—	—	—	—					—	
4	7	4	—	—	—	—	—					—	
2	2	2	—	—	—	—	—					—	
44	53	38	+	+	+	—	+					+	Diabetes
7	—	—	+	+	—	—	—			+		—	Gangrän
4	9	4	—	+	+	—	—					—	
12	6	10	—	+	—	—	—					—	
7	7	8	—	—	—	—	—					—	
11	1	4	—	+	—	—	—					—	
17	13	3	—	+	+	—	—					—	
3	3	4	+	—	—	—	—					—	
4	1	3	—	—	—	—	—					—	
16	†	Exitus	—	—	—	—	—					—	
31	—	6	—	—	—	—	—					—	Operation
19	22	13	—	—	—	—	—					—	
4	12	8	+	—	—	—	—					—	
263	229	160	9	8	6	1	2					2	
10,9	13,5	7,3	38%	34%	29%	4%	8%					8%	

fort, worauf wir höher dosierten und damit der Weiterentwicklung prompt Einhalt geboten werden konnte.

Die lokalen Schmerzen und Hämatome waren nie so schwer, daß dadurch die Therapie unmöglich geworden wäre. Immerhin waren sie in 2 Fällen recht beträchtlich und bildeten sowohl für den Patienten wie auch für das Pflegepersonal einen psychologisch nicht zu unterschätzenden Nachteil.

Eine Patientin zeigte unter der Therapie Melaena, welche nach dem Absetzen des Heparins aber prompt verschwand. Bei den Hämaturien wurde durch Senken der Dosis während einiger Tage sofortiges Verschwinden der Symptome erzielt.

In 2 Fällen beobachteten wir wahrscheinlich allergische Hauterscheinungen:

Bei S. U. handelte es sich um ein kleinfleckiges Exanthem an der Injektionsstelle mit mäßigem Pruritus. Leider konnte nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob es von Heparin, Penicillin oder Diazil herrührte, doch neigen wir persönlich zur Ansicht, es habe sich eher um eine Überempfindlichkeit gegenüber

Penicillin behandelt. Trotz Weiterbehandlung mit Depotheparin sank nämlich das Fieber und verschwanden Exanthem und Pruritus 3—4 Tage nach Absetzen der Penicillinmedikation.

Im Falle von W. J. trat während der Heparintherapie plötzlich eine handteller-große Suffusion in der Region der Supraclaviculärgrube auf. Da keinerlei Trauma nachweisbar war, nahmen wir eine allergische Erscheinung der Capillaren, etwa im Sinne einer Periarteriitis nodosa an (s. auch Kasuistik der allergischen Erscheinungen, Fall D. L. 84/177, S. 248).

Vergleichen wir nun unsere in Tabelle 3 angeführten Resultate mit jenen der Behandlung von tiefen Thrombosen ohne Embolie nach MERZ⁵⁸, so stellen wir fest:

MERZ rechnet bei seinem relativ günstigeren Krankenmaterial mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 11,5 Tagen und 534 000 IHE intravenösem Heparin bei den geburtshilflichen Thrombosen. Bei den postoperativ-gynäkologischen Thrombosen dagegen mit 7,5 Tagen Behandlungsdauer und 410 000 IHE.

Tabelle 4.

Name	Alter	Ge- schlecht	Injektions- zahl		Total Heparin		Heparin je Injektion	
			i.v.	i.m.	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
Z. F.	54			37		940000		25400
F. M.	44			6		240000		40000
B. H.	45			5		200000		40000
A. B.	51		3	32	45000	1100000	15000	34300
W. M.	65		3	27	45000	900000	15000	33300
W. N.	42			10		400000		40000
M. R.	37		1	24	15000	600000	15000	25000
P. G.	42			5		200000		40000
M. M.	71			8		300000		37500
Z. R.	50			17		520000		30600
G. E.	36			4		120000		30000
F. H.	59		1	35	15000	1180000	15000	33700
R. O.	40		9	11	90000	440000	10000	40000
W. F.	49		17	14	170000	800000	10000	57000
H. R.	57		1	4	15000	140000	15000	35000
D. L.	36		4	16	65000	380000	16200	23700
R. J.	67			24		960000		40000
G. J.	66			3		120000		40000
S. I.	48			1		40000		40000
M. S.	61		9	14	135000	500000	15000	35000
S. L.	54			2		40000		20000
			48	324	595000	10160000	—	—
			5,4	14	66100	483000	12200	34500

Wir konnten somit bei gleicher Behandlungsdauer eine deutliche Einsparung an Heparin erzielen. Doch möchten wir betonen, daß wir in Zukunft eher eine etwas höhere Durchschnittsdosis geben werden, um Rezidive zu verhindern und die Behandlungsdauer noch herabzusetzen.

2. Lungeninfarkte.

Es wurden behandelt: 21 Fälle von Lungeninfarkt, wovon 1 ad exitum kam, 1 wegen Pankreascyste operiert, 1 an allergischer Encephalorrhagie erkrankt, 1 Herzinfarkt erlitt, 1 an fortschreitender Arteriosklerose mit multiplen Nachinfarkten litt, 1 nur als Belastungsfall. Sie erhielten durchschnittlich intravenöse Injektionen: 5.4 zu 12000 IHE = total 66100 IHE: intramuskuläre Injektionen: 14 zu 34000 IHE = total 483000 IHE. Therapiedauer war durchschnittlich 16 Tage, Beschwerdefreiheit durchschnittlich am 11. Tage. Aufgestanden durchschnittlich am

Lungeninfarkte.

Therapiedauer	↑ —	Beschwerdefreiheit	Nachbehandlung mit Pyran	Lokale Schmerzen	Lokale Hämatoeme	Hämaturie	Hauterscheinungen	Abnahme von				Rezidive während der Behandlung
								Thrombocyten	Hämoglobin	Quick	Capillarresistenz	
37	36	28	+	+	+	—	+	+	+	—	—	—
3	10	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	36	4	—	—	+	—	++	—	—	—	—	—
33	24	18	+	+	+	++	—	++	—	+	++	—
28	25	9	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
10	8	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	18	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	11	6	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	12	5	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
17	11	8	—	++	++	—	—	—	—	—	—	—
4	28	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
35	31	26	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+
15	78	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	10	—	+	+	++	—	—	—	—	—	—
5	Pankreascyste op.		—	—	+	+	—	—	++	++	—	—
19	Encephalorrhagie		—	+	—	—	++	—	—	—	—	—
24	fortschreitende Arteriosklerose und Nachinfarkte		—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
3	Exitus Belastung		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	45	18	—	—	—	—	durch Herzinfarkt kompliziert				—	—
2	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—
315	328	149	6	8	9	4	3					3
15,7	25	10,6	30%	40%	45%	17%	1%					13%

25. Tage. — Mit „Pyran“ (Cumopyran) nachbehandelt 30%, lokale Schmerzen bei 40%, lokale Hämatome bei 45% der Patienten. Hämaturie trat auf bei 17%, Hauterscheinungen bei 13% der Patienten. Rezidive während der Behandlung in 13% der Fälle.

Mit einer Behandlungsdauer von 16 Tagen lag unser Durchschnitt etwas höher als der von MERZ für intravenöse Therapie von tiefen Thrombosen mit Embolie angegebene.

Dies mag auf der einen Seite mit unserem Krankengut zusammenhängen, welches aus durchschnittlich über 45jährigen Frauen bestand. Andererseits aber auch mit einer eher etwas zu niedriger dosierten Therapie.

Unsere Totaldosis von 483000 IHE war trotz der länger dauernden Behandlung wiederum beträchtlich geringer als die von MERZ angegebenen Dosen von 540000 IHE (postoperativ-gynäkologisch) bzw. 764000 IHE (geburtshilflich) intravenösem Heparin.

Wir glauben, daß durch eine Dosierung von durchschnittlich 40000 statt 35000 IHE auch die Behandlungsdauer mit Depotheparin noch verkürzt werden kann.

Das späte Aufstehen unserer Patienten hängt mit dem relativ schlechten Allgemeinzustand unserer Emboliefälle zusammen, der sich niemals mit jenem der geburtshilflichen Embolien vergleichen läßt.

In bezug auf die Embolie erreichten wir Beschwerdefreiheit bereits am 11. Tage der spezifischen Behandlung.

Die lokalen Schmerzen und Hämatome waren hier etwas häufiger als bei den Thrombophlebitiden.

Tabelle 5.

Name	Alter	Geschlecht	Injektionszahl		Total Heparin		Heparin je Injektion	
			i.v.	i.m.	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
L. H.	33	♂	14	24	155000	880000	11000	36600
G. P.	53	♂		6		240000		40000
A. K.	58	♂	14	15	210000	600000	15000	40000
E. H.	58	♂		9		360000		40000
H. B.	71	♂		18		720000		40000
M. S.	61	♂	9	14	135000	500000	15000	35000
G. G.	65	♂		7		280000		40000
B. R.	60	♂		10		420000		42000
L. A.	55	♂		5		160000		32000
K. I.	55	♂		6		220000		36600
R. G.	48	♂	2	23	30000	590000	15000	25600
M. E.	64	♂		6		240000		40000
M. A.	67	♂		1		40000		40000
P. F.	46	♂		1		40000		40000
			39	143	530000	5521000		
			9,7	11,9	132000	434000	13700	36100

Die 4 Hämaturien konnten alle durch eine Reduzierung der Tagesdosis coupiert werden.

Allergische Erscheinungen traten in 3 Fällen auf. Bei einem einzigen aber handelte es sich um recht schwere Erscheinungen, die keinen Zweifel an einer Heparinsensibilisierung aufkommen lassen (s. allergische Kasuistik, Fall D.L. 84/177, S. 248).

Rezidive während der Behandlung traten dreimal auf.

Bei R. J. handelte es sich um einen 57jährigen Patienten mit schwerster, fortschreitender Arteriosklerose bei Myodegeneratio et insufficientia cordis, multiplen Infarkten, wahrscheinlich aus Herzohrthromben. Die Therapie wurde bei diesem Patienten nach über 1 Monat Dauer wegen Erfolglosigkeit eingestellt.

Bei F. H. war mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 20000 IHE sicher unterdosiert worden.

In einem dritten Falle, A. B., konnte ein neuer Infarkt am 2. Tage der Behandlung, bei 40000 IHE Tagesdosis nicht sicher festgestellt werden, doch war er zum mindesten sehr wahrscheinlich.

3. Myokardinfarkte.

Es wurden behandelt 14 Fälle von Myokardinfarkt, wovon 5 ad exitum kamen, 2 nur als Belastungsfälle. Sie erhielten durchschnittlich intravenöse Injektionen: 9,7 zu 13700 IHE = total 132000 IHE; intramuskuläre Injektionen: 11,9 zu 36100 IHE = total 434000 IHE. Therapie-dauer war durchschnittlich 16 Tage, Beschwerdefreiheit durchschnittlich am 10. Tage. Aufgestanden durchschnittlich am 35. Tage. Mit „Pyran“ (Cumopyran) nachbehandelt 100%, lokale Schmerzen bei 50%, lokale

Herzinfarkte.

Therapiedauer	↑	Beschwerdefreiheit	Nachbehandlung mit Pyran	Lokale Schmerzen	Lokale Hämato-me	Hämaturie	Haut-erscheinungen	Abnahme von				Rezidive während der Behandlung
								Thrombo-cyten	Hämo-globin	Quick	Capillar-resistenz	
29	42	2	+	+	+	—	—	+	+		—	—
6	23	6	+	+	+	—	—					—
20	54	10	+	+	+	—	—		—			—
9	15	9	+	+	+	—	—					—
24	35	10	+	+	+	—	—		—			+
17	45	28	+	—	—	—	—				—	—
7	30	7	+	—	++	—	—	+				—
10	†	} Exitus	—	—	—	—	—	++				+
5	†		—	—	—	—	—	—				Cor.-Sclerose
6	†		—	—	—	—	—					—
24	†		—	—	—	—	+	++	+		—	+
7	†		+	+	—	+	—	—	+			—
Belastung Belastung												
112	244	72	8	6	6	1	1					2—3
16	34,8	10,3	100%	50%	50%	9%	9%					25%

Hämatome bei 50% der Patienten. Hämaturie trat bei 9% auf, Hauterscheinungen bei 9% der Patienten. Rezidive während der Behandlung in 25% der Fälle.

Von 12 mit Depotheparin behandelten Myokardinfarkten kamen 5 ad exitum.

Wir wollen im folgenden kurz die 5 tödlich verlaufenen Fälle skizzieren:

B. R. Kam an multiplen Organblutungen, u. a. schwere Nebennierenblutung wahrscheinlich allergischer Ätiologie ad exitum. Sein Fall wird in der Kasuistik allergischer Erscheinungen ausführlicher behandelt (S. 250).

L. A. Patient mit luischer Anamnese. Seit 3 Jahren litt er unter wiederholten schweren Angina pectoris-Anfällen. Beim Klinikeintritt stellte man eine schwere Coronarsklerose fest. Im EKG Zeichen von altem Vorderwand- und frischem Hinterwandinfarkt. Lungenemphysem und Hypostase. Auch unter konsequenter Herz- und Heparintherapie schwerste Anfälle von Angina pectoris. Zunahme des Kollapses und am 6. Tage plötzlicher Exitus.

K. J. Patient mit Myodegeneratio et insufficiencia cordis. Beim Klinikeintritt weist er frischen Vorderwand-Spitzeninfarkt mit Ausbreitung auf Hinterwand auf. Galopprrhythmus. Starke Dyspnoe. Auf der Lunge ein massiver pneumonischer Befund im Oberlappen und im Bereiche des linken Mittelfeldes. Nach 6 Tagen

Tabelle 6.

Name	Alter	Ge- schlecht	Injektions- zahl		Total Heparin		Heparin je Injektion	
			i.v.	i.m.	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
R. M.	46	♀		8		150000		18700
W. P.	38	♂	2	8	25000	320000	12500	40000
L. C.	64	♂		4		120000		30000
L. S.	70	♂		12		320000		26600
H. A.	42	♀		8		220000		27500
A. L.	50	♀		92		1070000		11630
V. A.	56	♂		9		250000		27800
M. E.	19	♂		16		380000		23800
M. E.	19	♂		7		140000		20000
T. I.	32	♂		32		1120000		35000
F. W.	40	♂		8		320000		40000
S. E.	32	♀		1		40000	Belastung	
L. O.	54	♀		1		40000	Belastung	
K. L.	38	♀		1		40000	Belastung	
			2	11,2	25000	3340000		
			2	11,2	25000	334000	12500	29800

intensiver Herztherapie, antibiotischer und Anticoagulantientherapie plötzlich Sekundenherztod. Es konnte pathologisch-anatomisch kein neues Infarktereignis nachgewiesen werden.

R. G. Patient in stark reduziertem AZ. Im EKG Zeichen von frischem Vorderwandinfarkt. Unter der üblichen Therapie und Anticoagulantien ordentliches Befinden. Nach 3 Wochen entsteht an der Injektionsstelle des Liquemin eine Rötung mit mäßiger Schuppung und Pruritus. Aus diesem Grunde wird die Heparindosis auf 20000 IHE herabgesetzt, dann auf 10000 IHE. Am gleichen Tage tritt ein sehr heftiger Anfall von präcordialen Schmerzen auf. Exitus am folgenden Tag. Pathologisch-anatomisch findet man einen frischen Myokardinfarkt in der Hinterwand links, Thrombosen auf der sklerosierten A. coronaria dextra et A. coronaria sin. descendens. Wahrscheinlich handelte es sich um Unterdosierung.

M. E. Patientin, 65jährig, mit Luesanamnese. Hypertension. Am 12. September erleidet sie einen apoplektischen Insult mit linksseitiger Hemiplegie. Am 13. ds. frischer Hinterwandinfarkt. Daraus wird geschlossen, daß es sich auch bei der Apoplexie um ein embolisches Ereignis handeln muß und dementsprechend Anticoagulantien gegeben. Am 19. September tritt Makrohämaturie auf, weshalb die Heparintherapie wieder abgesetzt wird. Patientin kommt am 11. Oktober ad exitum. Pathologisch-anatomisch findet man frischen Myokardinfarkt und multiple Embolien in die rechten Stammganglien usw.

Thrombose-Prophylaxe.

Therapiedauer	↑	Beschwerdefreiheit	Nachbehandlung mit Pyran	Lokale Schmerzen	Lokale Hämatomie	Hämaturie	Hauterscheinungen	Thrombosen während der Behandlung	Thrombosen in der Anamnese	Klinische Diagnose
8	2		—	—	—	—	—	—	+	Cholecystitis acuta, Cholecystektomie
9	8		—	—	—	—	—	—	+	Morbus Bürger, Thrombektomie
4	1		—	—	—	—	—	—	—	Hallux valgus-Operation
12	10		—	—	—	—	—	—	—	Pyonephrose, Nephrektomie
8	3		—	+	+	—	—	—	—	Cholecystektomie
92	70		—	—	—	—	—	—	+	Varicosis crurum, Schenkelhalsnagelung
9	7		—	—	+	—	—	—	+	Traumatisches Thrombose, Thrombektomie
16	17		—	—	—	—	—	—	+	Morbus Bürger, Thrombektomie re.
7	8		—	—	+	—	—	—	+	Thrombektomie li.
38	operiert		+	+	+	—	—	—	+	Traumatisches Aneurysma, Arteriektomie, Thrombektomie
9	3		+	+	+	—	—	—	+	Multiple Infarkte Primäre Tuberkulose, Pleuritis exsudativa
										Pneumonia cruposa Cystopyelitis acuta
120	59		3	3	5	—	—	—	8	
12	6,5		28%	28%	45%	0%	0%	0%	70%	

Bei den 7 anderen Myokardinfarkten erreichten wir bereits nach 10 Tagen absolute Beschwerdefreiheit. Die Behandlung dauerte zur Sicherheit aber noch einige Tage an und die Patienten konnten nach 35 Tagen aufstehen, also entsprechend den bisherigen Regeln der Therapie bei Myokardinfarkten. Die Zeit der Bettruhe wird kaum verkürzt werden können, da sie der Restitutionszeit des Organismus entspricht.

Rezidive, d. h. neue Infarktereignisse unter der Therapie traten in 2 Fällen auf. Bei Bettruhe erst, nachdem man die Heparinbehandlung wegen bedrohlichen Zustandsbildes abgesetzt und Protaminsulfat gegeben hatte, bei R. G. wahrscheinlich infolge Unterdosierung.

Nach Absetzen der Heparintherapie wurden alle unsere Herzpatienten mit dem synthetischen Anticoagulans von LINCK = AC 63 „Pyran“ (Cumopyran) weiterbehandelt, meist bis zu ihrer Entlassung aus der Klinik. Rezidive traten während dieser Zeit nie auf.

Erfahrungsgemäß sind die häufigsten Komplikationen des Herzinfarktes Nachinfarkte und periphere Thromboembolien^{59, 92, 54}. Autopsisch werden Nachinfarkte in 41 % der Myokardinfarkt-Todesfälle gefunden — periphere Thromboembolien sogar in 45 %⁹², wovon 23,5 % Lungenembolien, 14,4 % Nierenembolien, 8,8 % Milzembolien und 7,7 % Gehirnembolien.

Aus diesen Angaben ergibt sich wohl zwingend die Notwendigkeit einer Anticoagulantientherapie. Diese wird also vor allem neue Komplikationen zu verhindern suchen, was sich auf die durch sekundäre Komplikationen bedingte Letalität auswirken wird. In der Tat setzt sich die Letalität der Myokardinfarkte nach MARPLE und WRIGHT aus zwei großen Gruppen zusammen: Todesfälle nach Myokardinfarkt *ohne* sekundäre Komplikationen 13 %; Todesfälle nach Myokardinfarkt *und* sekundären thromboembolischen Komplikationen 11 %; d. h. die Letalität des Myokardinfarktes ohne Anticoagulantienbehandlung beträgt 24 %⁵⁴.

Nachdem nun die Myokardinfarkte *mit Anticoagulantien* behandelt wurden, fanden MARPLE und WRIGHT folgende Resultate: Todesfälle nach Myokardinfarkt *ohne* sekundäre Komplikationen 12 %; Todesfälle nach Myokardinfarkt *und* sekundären thromboembolischen Komplikationen 2 %; d. h. die Letalität der Myokardinfarkte betrug nur noch 14 %!

Zusammenfassend können wir folgendes aussagen: Durch eine Behandlung der Myokardinfarkte mit Anticoagulantien können wir weitgehend die durch Komplikationen thromboembolischer Natur bedingten Todesfälle einschränken, nicht aber die primären Todesfälle an Myokardinfarkt.

4. Thrombosenprophylaxe.

Es wurden behandelt 11 Fälle von thrombosegefährdeten Patienten, wovon 70 % anamnestisch schon Thrombosen aufwiesen. Sie erhielten durchschnittlich intravenöse Injektionen: 2 zu 12500 IHE = total

25000 IHE; intramuskuläre Injektionen: 11,2 zu 29800 IHE = total 334000 IHE. Die Therapiedauer war durchschnittlich 12 Tage. Beschwerdefreiheit abhängig von der Grundkrankheit. Aufgestanden durchschnittlich am 6.—7. Tage. Mit „Pyran“ (Cumopyran) nachbehandelt 28 %, lokale Schmerzen bei 28 %, lokale Hämatome bei 45 % der Patienten. Hämaturie trat auf bei 0 %, Hauterscheinungen bei 0 % der Patienten. Rezidive während der Behandlung in 0 % der Fälle.

Von unseren 11 Patienten wiesen 8 in ihrer früheren Anamnese ein oder mehrere Male Thrombosen und Thrombophlebitiden auf.

Von diesen 8 waren 5 wegen arterieller Embolie thrombektomiert und deshalb anschließend mit Heparin prophylaktisch behandelt worden.

Ein Patient hatte in den der Prophylaxe vorangehenden Wochen mehrere Lungeninfarkte durchgemacht.

Bei 3 Patientinnen war eine Prophylaxe indiziert aus anderen Gründen: starke Adipositas einer älteren Frau, Varicosis et ulcera cruris, Cholecystektomie.

Die Prophylaxe wurde durchwegs am ersten Tage nach der Operation begonnen und durchschnittlich während 12 Tagen durchgeführt. Damit erfaßten wir die besonders thrombosegefährdeten Tage^{95, 98, 91}.

Wir hatten bei der Thromboseprophylaxe recht ermutigende Resultate. Rezidive oder neue Thrombosen traten in keinem Falle auf. Die Verträglichkeit des Mittels war sehr gut.

Hämaturie trat nie auf. Die Hämatome waren recht häufig, doch nie besonders groß oder besonders schmerzhaft.

Postoperative Blutung sahen wir nur in einem einzigen Fall. Sie ging auf einfache Reduzierung der Tagesdosis Heparin zurück.

Kasuistik der Behandlung.

a) Lungeninfarkte.

W. M., 65j., ♀, 95/252. P.A.: Patientin hatte 1948 erstmals Thrombophlebitis. Seit einigen Wochen wieder Ulcera cruris. 21. 9. Beim Aufstehen plötzlich heftiger Schmerz li. Hemithorax, Atemnot, Husten mit blutigem Auswurf.

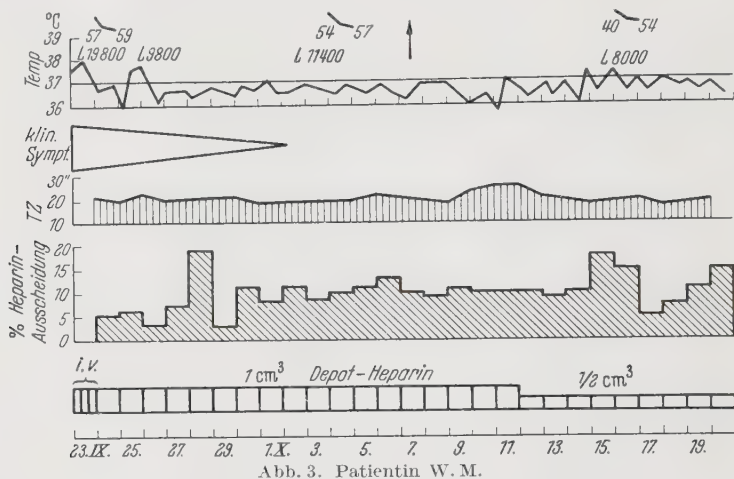
Aufnahme: Schwerer AZ. Leichte Beinödeme mit Ulcera cruris. Pneumonischer Befund re. basal. Übriger Status o. B. EKG: li. Hyperfunktionstypus, Myokardschaden. Thoraxaufnahme: linksseitige homogene Verschattung. Pleurapunktion li.: stark hämorrhagischer Erguß, Tbc neg. Behandlung: Antibiotica und Depotheparin.

Verlauf: 26. 9. afebril, Leukocyten sinken auf 9800. 2. 10. noch leicht blutiges Sputum. Nachher gute Erholung. Rückbildung des Infarktbefundes. Langsamer Rückgang der SR. Patientin verließ leider das Spital vorzeitig, so daß die Herztherapie nicht richtig zu Ende geführt werden konnte.

Beurteilung: Pat. hat auf Heparin sehr gut reagiert. Die Therapie hätte bereits am 9. oder 10. Tage abgesetzt werden können, wurde aber wegen der geringen Ausscheidung weitergeführt.

W. N., 42j., ♀, 86/145. P.A.: Patientin wird am 6. 6. auf der o.r.l. Klinik tonsillektomiert. In bezug auf den Lokalbefund komplikationsloser Verlauf. Hingegen

traten am gleichen Tage, im Anschluß an die Operation an beiden Beinen Thrombophlebitiden auf. Am gleichen Tag Lungenembolie li.



Aufnahme: 6. 6. Heftiges Stechen im li. Hemithorax, vor allem beim Atmen. Der li. Hemithorax bleibt gegenüber dem re. deutlich zurück. Kein Pleurareiben,

keine Ergußsymptome. Leukocyten: 10500, SR: 36/50. Behandlung: mit Antibiotica und Depotheparin.

Verlauf: 14. 6. steht Pat. bereits auf. Ist afebril. Thrombophlebitis beidseits abgeklungen. Völlig beschwerdefrei. 16. 6. Kein pneumonischer Befund mehr nachweisbar. Heparin wird daher abgestellt.

Beurteilung: Sehr gut reagierender Fall bei konsequenter Behandlung. Typisches Bild der Zunahme der Heparinausscheidung bei klinischer Besserung.

A. B., 51j., ♀, 91/321. P.A.: Es handelt sich um eine adipöse Pat. mit ausgedehnten Varizen beider Beine, welche bereits 1947 Beschwerden verursachten. Deshalb wurden damals Verödungen vorgenommen. Seither habe sie ständig mehr oder weniger geschwollene Beine, besonders seit Anfang September 1950. Anschwellen des re. Beines mit Schmerzen im re. Unterschenkel. 15. 9. In der Nacht nach vorangegangenen Schüttelfrost plötzlich Stechen auf der li. Brustseite mit

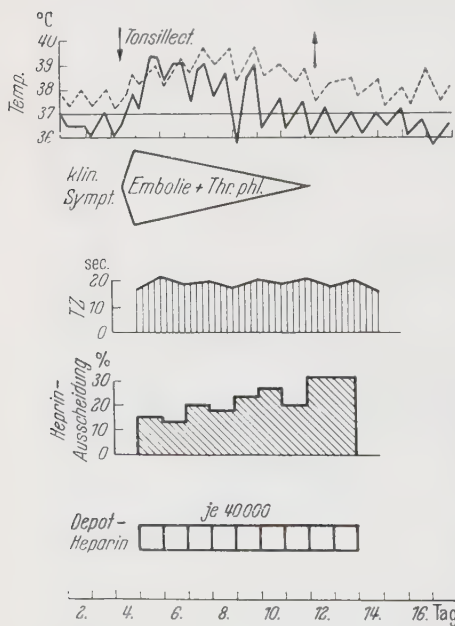


Abb. 4. Patientin W. N.

Atemnot, blutigem Auswurf. Steht am Morgen trotzdem auf. Am Nachmittag gleiches Ereignis. Einweisung in die Klinik.

Aufnahme: Am re. Bein ausgedehnte Varicen, oberflächlich, gerötet, druckdolent. Rechtes Bein meßbar dicker als linkes. Kein Pleurareiben hörbar. Wegen des sehr schlechten AZ. wird vorläufig auf EKG und Thoraxdurchleuchtung verzichtet. Es wird sofort mit Stimulation und Anticoagulantien begonnen.

Verlauf: Am 17. 9. an der Injektionsstelle ein ziemlich schmerzhaftes Hämatom. Am 19. 9. sind die Entzündungserscheinungen am re. Bein deutlich zurückgegangen. Temperatur unter Penicillin und Heparin gesunken. AZ. befriedigend. 21. 9. Mikrohämaturie, trotzdem werden weiterhin 60000 E Heparin gegeben. 23. 9. Makrohämaturie! Heftige Abdominalschmerzen. In Magenegend und li. davon. Klinisch ist Abdomen weich, keine weiteren Anhaltspunkte für akuten Prozeß außer die Leukocytose von 20000. Lymphopenie und Tendenz zur Hypersegmentierung.

EKG: li. Positionstypus. 25. 9. nur noch 12000 Leuko. Übersegmentiert. 26. 9.: ab heute nur noch 1 cm³ Heparin. 27. 9. erstmals wieder fieberfrei. Hämaturie dauert an, Bauchschmerzen ebenfalls. SR hoch. Diastase unwesentlich erhöht. 30. 9. Erneuter Fieberanstieg. Starke Abdominalschmerzen. 2. 10. Auffallend ist die starke livide Hautfarbe. AZ. ist schlecht. Leuko auf 5700. Thrombocyten stark erniedrigt. SR immer noch hoch. Da kein Fieberabfall erfolgt, wird am 3. 10. das Penicillin abgesetzt. Pat. fühlt sich heute doch etwas besser. Im Thoraxbild pneumonische Infiltrate re. basal. Urin immer noch hämorrhagisch. 7. 10. Urin nicht mehr hämorrhagisch. AZ. besser. 10. 10. Thrombocyten normalisiert. Leuko 7700. Seit dem 8. 10. am Bettrand. Steht allmählich auf. 11. 10. Varicen sind völlig thrombosiert. Entzündung ist verschwunden. 2. 12. Nachdem es längere Zeit sehr gut gegangen ist, auch nach dem Absetzen des Heparins und unter Pyran AC 63- (Cumopyran-) Behandlung, wird Pat. am 2. 12. aus der klinischen Behandlung entlassen.

Beurteilung: In diesem Falle wurde zu Beginn der Therapie und in der 2. Woche das Heparin sicher überdosiert, daher die schwere Makrohämaturie, eventuell auch die Abdominalschmerzen. Das Auftreten dieser Schmerzen am 7. Tage, sowie der etwas später beobachtete Thrombocytensturz lassen auch an eine Sensibilisierung denken.

b) Myokardinfarkte.

L. H., 33j., ♂, 100/127. P.A.: Patient hat schon 1936 einmal starke Schmerzen auf der Brust verspürt, verbunden mit starkem Husten und Auswurf. Am 12. 11. 50 hat er in der Nacht plötzlich einen heftigen stenokardischen Anfall, der die ganze Nacht fort dauert. In der Nacht vom 13. auf den 14. 11. erneut starke stenokardische Beschwerden. Einweisung als Notfall.

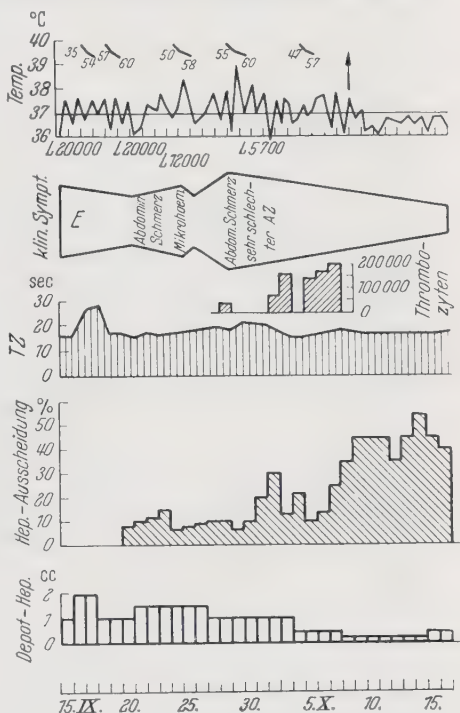


Abb. 5. Pat. A. B.

Aufnahme: Pat. in gutem AZ. Völlig beschwerdefrei. Im EKG: fraglicher Hinterwandinfarkt. Es wird sofort mit Herztherapie begonnen und Anticoagulantien gegeben.

Verlauf: Fieber sinkt unter dem Heparin. Am 18. 11. fieberfrei. SR steigt langsam an, um dann allmählich wieder abzusinken. EKG-Kontrollen ergeben einen sicheren Hinterwandinfarkt, dann etwas Ausweitung des Infarktbezirkes in das Spitzengebiet. Am 12. 12. wird das Heparin abgesetzt und Pyran AC 63 (Cumopyran) gegeben. Am 26. 12. steht Pat. völlig beschwerdefrei auf. Hat im Spital keinerlei stenokardische Beschwerden mehr gehabt.

Beurteilung: Ein konsequent mit 40000 IHE pro die behandelter Fall, der sehr gut reagiert.

H. B., 71j., ♀, 87/152. P.A.: Patientin war früher immer gesund. Seit 1930 ist sie in ärztlicher Kontrolle wegen Hypertonie. Am 4. 6. plötzlich Bewußtseinsverlust, Schwäche des li. Armes, anschließend Verwirrungszustände. Einweisung in die Klinik am 9. 6.

Aufnahme: Ordentlicher AZ. Motorische Unruhe, leichter Verwirrungszustand. Neurologisch kein besonderer Befund. Blutdruck 135/80.

Verlauf: Am 10. 6. plötzlich Kollaps, kaum meßbarer Blutdruck, auffallende Blässe. Im EKG Zeichen eines frischen Hinterwandinfarktes. Sofort Herztherapie und Depotheperin. 16. 6., das Heparin wurde sehr gut vertragen. In der Nacht vom 13. auf den 14. 6. plötzlich Stechen beim Atmen auf der li. Seite. Kein Pleurareiben, kein Erguß, kein Sputum. Kleiner Lungeninfarkt? 20. 6., subjektives Befinden ordentlich. EKG: keine Zeichen eines Lungeninfarktes. Ab 26. 6. wird auch Pyran AC 63 gegeben. Am 3. 7. wird das Heparin abgestellt. Am 17. 7. steht Pat. auf und wird am 31. 7. in ein Erholungsheim entlassen.

Beurteilung: Schwerer Herzanfall, der auf Heparin ausgezeichnet reagiert hat.

R. G., 48j., ♀, 88/165. P.A.: Pat. hatte angeblich Mitte November 1950 die ersten anginösen Beschwerden nach größeren Anstrengungen. Anfangs Dezember und am 14. 12. schwerer Status anginosus von einigen Stunden Dauer. Einweisung als Notfall am 14. 12.

Aufnahme: Etwas reduzierter AZ. Dyspnoe. Herz verbreitert beidseits. Puls tachykard, regelmäßg. Blutdruck 150/90, SR 34/41. EKG: Frischer Vorderwandinfarkt.

Verlauf: 14. 12. Sofort i.v. Liquemin. 15. 12. Depotheperin 40000 IHE p. d. Analgetica, Vasodilatoren. 19. 12. Stechende Schmerzen sind vergangen. Seit 2 Tagen keine Analgetica mehr. SR 44/54. Blutdruck 90/65, daher Stimulation. Mäßige Lungenstauung. Kein Perikardreiben. 28. 12. Ordentlicher AZ. Keinerlei anginöse Beschwerden mehr. Da an der Injektionsstelle des Heparins eine pruriginöse Rötung entstanden ist, welche leicht schuppt, dosiert man nur noch 20000 IHE. Daraufhin Anfall von präkordialen Schmerzen, in den li. Arm ausstrahlend. Blutdruck 90/70. 7. 1. Am Morgen wurden erst 10000 IHE injiziert. Erneuter Anfall. Mo keinerlei Wirkung. Cyanose, Kollaps. Euphyllin, Strophanthin, Coramin ohne Wirkung! Exitus.

Pathologisch-anatomischer Befund: Frischer Hinterwandinfarkt. Teils subakuter, teils frischer Myokardinfarkt in der Vorderwand li. mit Parietalthrombose. Coronarsklerose und -thrombose in A. coronaria dextra et sin. desc. Dilatatio cordis bds. mit chronischen Stauungsorganen und akutem Stauungssyndrom; Hirn-, Leberödem, Arteriosklerose mäßigen Grades mit Thrombose der A. carotis int. sin.

Beurteilung: Deutliche Besserung des AZ. unter der Heparinbehandlung. Wegen Sensibilisierungsercheinungen wird die Dosierung stark erniedrigt. Folge: Thromboembolische Komplikation und Nachinfarkt mit Exitus.

c) *Thrombose und Thrombophlebitis.*

B. C., 43j., ♀, CH. 4614. P.A.: Sehr adipöse Patientin mit trimalleolärer Luxationsfraktur rechts. In Narkose wird am 29. 12. reponiert, Calcaneus-Kirschner angelegt und in gespaltenen Gipsverband gelegt. Nach 4 Tagen bildet sich eine Thrombose rechts. Schmerzen in der Kniekehle, wo deutlich palpabler, druckdolenter Venenstrang ist. Feuchte Umschläge und i.v. Liquemin während 2 Tagen.

Verlauf: Ab 3. 1. wird Depotheparin gegeben, 40000 IHE pro die. 5. 1. Die Schmerzen haben nachgelassen. Thrombose scheint aber auf den Oberschenkel übergreifen zu haben. Leichte Temperaturerhöhung. Da Pat. aber 26% des injizierten Heparins im Urin wieder ausscheidet, reduziert man die Dosis trotzdem auf 20000 IHE. 6. 1. Thrombose scheint sich unter dieser Dosierung weiter zu entwickeln. Druckempfindlichkeit der Vena femoralis. Es werden zudem noch Ichthyolverbände angeordnet. Ab 11. 1. wird zu dem noch Pyran AC 63 verschrieben. 15. 1. Thrombose ist deutlich zurückgegangen, keine Druckschmerzen mehr, afebril. Am 16. 1. wird Heparin zum letzten Mal gegeben. 20. 1. wieder Thrombosedrohung. 20000 IHE. Depotheparin. 23. 1. aufgestanden.

Beurteilung: Falsche Behandlung; das einmalige Ansteigen der Heparinausscheidung rechtfertigt bei klinischer Verschlechterung der Thrombose keineswegs eine Erniedrigung der Heparindosis. Beispiel einer unkonsequenten Behandlung.

B. E., 26j., ♀, 87/159. P.A.: Junge Patientin, die wegen Praecoma diabeticum eingewiesen wird. Ausgehend von einer intravenösen Infusion vom 18. 6. entwickelt sich am li. Oberarm am 26. 6. eine Lymphangitis und Thrombophlebitis: rote Streifen auf der Haut. Venen derb, druckempfindlich. Unterhautödem. Temp. bis 37,2. Anstieg der SR auf 14/29. Leuko 6000.

Verlauf: Behandlung: Immobilisation auf Schiene. Alkoholwickel und essigsaure Tonerde. Penicillin. Ab 24.—30. 6. je 40000 IHE pro die. Rasche Besserung der Thrombophlebitis. Noch derbe, nicht mehr druckempfindliche Venenstränge. Keinerlei hämorrhagische Reaktionen der Anticoagulantientherapie. Am 6. 7. ist Lokalbefund vollständig normalisiert.

Beurteilung: Sehr schöner Erfolg bei konsequenter Behandlung während 8 Tagen.

M. H., 37j., ♀, CH. 4148. P.A.: Patient mit doppelseitiger kaverneröser Lungentuberkulose. 5-Rippenplastik rechts am 30. 11. 50.

Verlauf: Erhebliche postoperative Temperatursteigerung. Sehr starke Schmerzen und Druckgefühl im re. Oberarm und Thorax. Am 19. 12. Ödem des re. Armes. Vena brachialis als dicker schmerzhafter Strang palpabel. Sofort Behandlung mit Depotheparin, Arm ruhiggestellt. Am 21. 12. sofortige Besserung durch die Therapie. Ödem ist verschwunden. Vene nicht mehr schmerzhaft. Ab 20. 12. hat man auch Pyran AC 63 gegeben. Depotheparin bis und mit 22. 12., dann abgesetzt. 29. 12. Vene immer noch palpabel, aber schmerzlos. Darf jetzt Arm bewegen und aufstehen. 7. 1. Vene nicht mehr palpabel. 18. 1. Entlassung in beschwerdelosem Zustand.

Beurteilung: Außerordentlich rascher Erfolg einer kurz dauernden Behandlung mit 40000 IHE pro die, bei schwerster Axillaristhrombose.

d) *Thromboseprophylaxe.*

T. J., 32j., ♀, CH. 136. Traumatisches Aneurysma der A. femoralis dextra nach Schußverletzung im letzten Krieg. Am 21. 12. 50 Exstirpation des Aneurysma. In der Folge Durchblutungsstörung. Am 22. 12. Thrombektomie und anschließend Depotheparin als Prophylaxe. Bis 28. 1. wird Depotheparin weitergegeben, meist 40000 IHE je Tag. Dann wird auf Pyran umgestellt und am 9. 2. Amputation des Beines wegen Gangrän vorgenommen. Der postoperative Verlauf war beschwerdefrei.

A. L., 50j., ♀, CH. 3420. Frau mit Diabetes mellitus und starker Varicosis crurum beidseits. Am 27. 10. 50 Schenkelhalsnagelung. Da diese mißlingt, neue Nagelung am 28. 11. (wegen Praecoma diabet. immer wieder verschoben). Übliche Infektionsprophylaxe. Daneben wegen der blutigen Operation, der langen Immobilisierung, des Diabetes und der Varicen auch Thromboseprophylaxe. Es wird Depotheparin verabreicht 1 Woche lang je 40 000 bzw. 20 000 IHE, dann während 17 Wochen je 10 000 IHE. Sie kann nach 16 Wochen aufstehen, worauf wir noch 1 Woche lang Depotheparin geben. Pat. hat diese lange Behandlung beschwerdelos vertragen.

Diskussion unserer Behandlungsserie.

a) *Dosierung.* Die optimale Dosierung beträgt nach unseren Erfahrungen durchschnittlich 40 000 IHE unseres Depotpräparates.

Bei sehr schweren, akuten Fällen von Thrombophlebitis, mit und ohne Embolie, würden wir während den ersten 2 Tagen der Anticoagulantientherapie 40 000—60 000 IHE geben, keinesfalls aber mehr und keinesfalls länger als 2 Tage.

Auch eine sofortige intravenöse Heparininjektion von 15 000 bis 20 000 IHE zu Beginn der Therapie kann gemacht werden, um bei einer akuten bedrohlichen Embolie eine sofortige Wirkung zu erzielen.

Im allgemeinen soll man nicht unter 40 000 IHE dosieren. Wir haben damit den besten Erfolg gehabt. Gibt man unter 40 000 E, so kann damit das Krankheitsbild verschleiert, eine gefährliche Embolie oder das Fortschreiten der Thrombose aber nicht verhindert werden. Man verlängert damit auch unvermeidlich die Krankheitsdauer.

Es empfiehlt sich sehr, den Patienten vom 5. Tage der Behandlung an sehr genau zu beobachten und bei den geringsten Anzeichen von Sensibilisierung die Heparinmedikation sofort abzusetzen, um mit anderen Anticoagulantien weiterzufahren.

Grundsätzlich würden wir nicht länger als 7—8 Tage Depotheparin verabreichen. Bei sehr genauer Überwachung kann dies in Ausnahmefällen dennoch getan werden, doch wird man im allgemeinen nach etwa 1 Woche auf ein Dicumarolderivat, etwa das „Pyran“ AC 63 = Cumopyran übergehen.

b) *Verlauf der Thrombinzeit während der Behandlung.* Im allgemeinen konnten wir die von verschiedenen Autoren beschriebene Kumulierung des Heparins im menschlichen Organismus, welche sich durch ein langsames Ansteigen der nach 24 Std gemessenen Thrombinzeit ausdrücken soll, nur ganz selten beobachten. Immerhin kommt dies vor und muß zur Vorsicht mahnen. Wir möchten aber hier darauf hinweisen, daß es sich nicht notwendigerweise um eine Kumulierung handeln muß, sondern daß es sich auch um einen verminderten Bedarf des Organismus handeln könnte. Damit bleibt auch mehr Heparin im Blut. Auf jeden Fall spricht die gleichzeitig zunehmende Ausscheidung eher für diese Erklärung.

Andererseits kann es sich aber auch um eine Aktivierung der Produktion körpereigenen Antithrombins handeln, etwa im Sinne VOLKERTS⁸⁷.

c) *Verlauf der Prothrombinaktivität.* Diese scheint sich auch unter länger dauernder Therapie kaum zu ändern. Wir konnten nur in einigen wenigen Fällen einen Abfall der Prothrombinaktivität von 100 auf 70 % feststellen, doch ist dies klinisch nicht von Bedeutung.

d) *Verlauf der Heparinausscheidung während der Behandlung.* In manchen Fällen konnten wir ein deutliches Ansteigen der Heparinausscheidung im Laufe der Behandlung feststellen. Diesem Anstieg in der Ausscheidung ging die klinische Besserung sehr schön parallel.

Dies war aber keineswegs immer die Regel. Wir haben Fälle beobachtet, wo diese Parallelität nicht bestand. Auf der anderen Seite ist auch zu sagen, daß die Genauigkeit der nephelometrischen Methode abhängig ist von der genauen Messung der täglichen Urinausscheidung. Aus diesem Grunde darf man auch nicht auf einzelne Tagesresultate abstellen, sondern muß auf den Verlauf der Heparinausscheidung während mehrerer Tage sehen.

Dieser Verlauf kann uns klinisch wichtige Hinweise auf die Besserungstendenz = verminderter Bedarf = vermehrte Ausscheidung oder auf die Verschlechterung des Zustandes = größerer Bedarf = verminderte Ausscheidung liefern.

Auch die Kontrolle der Heparinausscheidung während mehrerer Tage nach Absetzen des Depotheparins lieferte uns einige Hinweise auf eine mögliche Kumulierung, indem in 2 Fällen noch während 3—4 Tagen Heparin im Urin nachweisbar war.

e) *Thrombocyten im Verlaufe der Behandlung.* Wir konnten im Verlaufe einer Behandlung ein sehr eigenartiges Verhalten der Blutplättchen beobachten. Dieses wiederholte sich bei näherer Kontrolle in über 13 von etwa 30 kontrollierten Fällen, so daß wir wohl mit Recht auf eine annähernd spezifische Reaktion schließen dürfen.

Im Laufe der ersten 6—7 Tage der Heparinbehandlung sahen wir ein langsames, stetiges Ansteigen der Blutplättchen, dem gegen Ende der ersten Behandlungswoche ein rapider, zum Teil recht erheblicher Absturz bis auf 30000 folgte. Hierauf langsamer Anstieg auf frühere Werte.

Wir möchten hier schon die Frage aufwerfen, ob es sich bei dieser Erscheinung nicht um allergisches Geschehen handelt, wie dies von HOIGNÉ für den anaphylaktischen Schock, das Arthus-Phänomen und das Schwartzman-Sanarelli-Phänomen gezeigt worden ist. HOIGNÉ wies bei diesen Reaktionen einen Anstieg des Antithrombins, bei gleichzeitigem Sturz der Thrombocyten nach^{27,79}. Diese Tatsache verwendeten wir später bei der Durchführung unserer Intracutan- und Subcutanteste auf Depotheparin (s. Tabelle 7).

Tabelle 7. *Thrombocytenverlauf während der Behandlung mit Depotheparin.*

Tag	R. G.	B. A.	F. M.	Z. F.	W. B.	S. U.	D. M.
1.	240000	normal	192000	Klumpen	321000	187000	193000
2.				Klumpen		299000	
3.					177000	344000	244000
4.	279000		369000	363000			244000
5.	219000			278000	275000	372000	191000
6.	248000		285000		266000	393000	266000
7.				302000	137000	211000	235000
8.					422000	240000	
9.	74000					196000	
10.				132000		90000	
11.				130000			
12.			192000	114000	369000	50000	
13.	115000		182000		413000	36000	
14.	149000	36000	126000		400000	51000	
15.				73000			
16.			122000			44000	
17.			160000			81000	
18.		68000	204000				
19.		147000	250000			178000	
20.				163000			
21.		134000				211000	
22.		167000					
23.		195000				258000	
24.						255000	
25.							
26.						255000	

f) *Verlauf der Capillarresistenz während der Behandlung.* Aus unseren Beobachtungen über den Verlauf der Capillarresistenz läßt sich kein bindender Schluß ziehen. Wir sahen während der Behandlungsdauer mit dem Depotheparin sowohl Absinken, wie auch Ansteigen der Capillarresistenz oder überhaupt keine Veränderung derselben. Auch zum Thrombocytenverlauf ließ sich keine Parallelität finden (s. Tabelle 8).

Zwischenfälle der Depotheparinbehandlung.

Wir unterscheiden 3 Gruppen von Zwischenfällen: die Blutungen; allergische Erscheinungen; andere Erscheinungen.

a) Blutungen.

Es sind die häufigsten Zwischenfälle. Wir unterscheiden auch hier verschiedene Gruppen:

Hämatome. Diese sind recht häufig. Es handelt sich meistens um Blutungen in oder um den Stichkanal der Heparininjektion selber, oder von Injektionen anderer Therapeutica, meist Antibiotica, welche gleichzeitig gegeben werden.

Diese Hämatome werden kaum ganz zu vermeiden sein, da wir ja die Ungerinnbarkeit des Blutes zum Ziele unserer Therapie gemacht

haben. Immerhin kann man durch eine sorgfältige Behandlung, d. h. durch Gebrauch feiner, gut geschliffener Nadeln die Häufigkeit solcher Hämatome sicher noch herabsetzen. Ebenso sollten die anderen Injektionen, z. B. Penicillin u. a., vor der täglichen Heparininjektion gemacht werden und nicht unmittelbar nachher.

Hämatome aus anderen Ursachen, durch stumpfe Traumen, Druck des liegenden Körpers usw. konnten wir nie beobachten.

Das Auftreten der Hämatome hing zum kleineren Teil von der Dosierung, zum größeren aber von der individuellen Resistenz und Konstitution des Patienten und von der Schwere der Erkrankung ab. So traten bei den prognostisch viel dubioseren Fällen, wie Myokardinfarkten und Lungeninfarkten bis zu 50% Hämatome auf. Bei den Thrombosen und Thrombophlebitiden hingegen nur 25%.

Daß bei den prophylaktisch behandelten Patienten wiederum in 45% der Fälle Hämatome auftraten, könnte darauf hinweisen, daß auch der geringere Bedarf des Organismus an Heparin bei der Genese des Hämatoms eine gewisse Rolle spielt.

Tabelle 8. Verlauf von Thrombocyten und Capillarresistenz.

Tag	S. U., ♀		Z. F., ♂		T. J., ♀	
	Thrombo- cyten	Capillar- resistenz	Thrombo- cyten	Capillar- resistenz	Thrombo- cyten	Capillar- resistenz
1.	187000	10	Klumpen	11		32
2.	299000	23	Klumpen	11		
3.	344000				466000	34
4.			363000			34
5.	372000		278000		416000	
6.	393000	23		20		34
7.	211000	11	302000	22	603000	38
8.	240000	11			583000	32
9.	196000					40
10.	90000	14	132000		421000	32
11.			130000	24		
12.	50000	10	114000			32
13.	63000	10		28	488000	34
14.	51000	10		29		34
15.			73000	30		34
16.	44000	11				
17.	81000	12			532000	36
18.						38
19.	178000	12				40
20.			163000	30		
21.	211000	22		32		28
22.						
23.	258000	24				
24.	255000	24				
25.	255000	30				

Bei S. U. verläuft also die Capillarresistenz etwa parallel zu den Thrombocyten. Bei Z. F. gegenseitig, während bei S. J. keine deutliche Relation zwischen beiden Werten besteht.

Nur in 2 Fällen mußten wir die Anticoagulantientherapie infolge zunehmender und sehr schmerzhafter Hämatoeme abbrechen. Meist aber handelte es sich um klinisch nicht bedeutsame Blutungen, die auch wenig Schmerzen verursachten.

Nachblutungen aus Operationswunden. Zu solchen kam es in 2 Fällen. Sie nahmen aber keine gefährlichen Ausmaße an und konnten durch Erniedrigung der täglichen Heparindosis in einem Falle, durch Absetzen der Heparinmedikation im anderen Falle prompt gestillt werden.

Nierenblutungen. Solche traten in 5 von 70 Fällen auf, davon bei 4 Lungeninfarkten. In 2 dieser 5 Nierenblutungen hatten wir eine massive Makrohämaturie. In allen Fällen wurde die Hämaturie durch Erniedrigung der täglichen Heparindosis gestillt. Diese Hämaturien erwiesen sich an und für sich als harmlos, bedeuten aber immerhin einen deutlichen Wink zur Vorsicht in der Dosierung. Wir haben daher regelmäßig bei allen Patienten die Urinsedimente auf Erythrocyten kontrollieren lassen. Bei der Häufung frischer Erythrocyten im Sediment ist Vorsicht am Platze.

Blutungen aus Magen-Darmtractus. Eine solche trat in einem einzigen Falle auf:

H. R., 57j., ♀. P.A.: Pat. hatte seit 1948 etwa Koliken im re. Oberbauch. Es wurde damals eine Cholelithiasis diagnostiziert und seither fettarme Diät verschrieben. Seit Sept. 1950 wiederum Schmerzen im re. Hypochondrium mit Ausstrahlung in den Rücken. Am 4. 12. 50 plötzlich stechende Schmerzen beim Atmen auf der re. Thoraxseite. Deutliches Reiben re. basal.

Aufnahme: Befund eines Lungeninfarktes re. Basal feuchte klingende RG, Pleurareiben. Punktion ergibt frisches hämorrhagisches Exsudat. Eine Thrombophlebitis ist nicht nachzuweisen.

Verlauf: Unter Depotheparin geht der Lungenbefund sehr rasch zurück. Praktisch am 12. 12. beschwerdelos. An diesem Tag plötzlich massive Melaena mit Absinken des Hämoglobins von 72 auf 50%. Starker Druckschmerz im mittleren Oberbauch. Urindiastase 4096, Temp. 39,2. Unter i.v. Infusionen und Bluttransfusionen langsamer Rückgang der Pankreatitis. Diastase am 15. 12. nur mehr 32 E. Serumbilirubin dauernd 0,3—0,5 mg-%. Gallenblasenleeraufnahme ohne Steinschatten. Magendurchleuchtung ergibt faustgroßen Tumor, wobei nicht sicher zu entscheiden ist, ob er intra- oder extraventrikulär liegt. Fraktionierte Magenaussheberung ergibt normale Säurewerte. Im Magensaftsediment keine Tumorzellen nachweisbar. Es wird Probeparotomie beschlossen. Ergibt eine Pankreascyste mit schokoladefarbigem Inhalt. Anschließend wird Marsupialisation gemacht.

Auffallend war schon zu Beginn der Behandlung das sehr starke Ansprechen der Patientin auf Heparin. Sie gehörte ohne Zweifel zur Gruppe der Hyperreaktoren. Am ersten Tage bereits schied sie außerdem von den 40000 injizierten IHE wieder 12000 IHE aktives Heparin aus, also 30%, wobei die nephelometrisch gemessenen Werte noch höher lagen (über 40%). Nach 24 Std war die Thrombinzeit noch nicht normalisiert, sondern betrug noch 39 sec (bei Normalplasma 17 sec).

Trotz Abstellen der Heparinmedikation nach 5 Tagen blieb die Thrombinzeit nach QUICK noch über 2 Wochen deutlich erhöht und auch im Urin war noch Heparinausscheidung nachweisbar.

Wir glauben nicht, daß es sich hierbei um eine Kumulationsercheinung handeln konnte, vielmehr muß eine starke Produktion von körpereigenem Heparin stattgefunden haben. Ob diese durch unsere Therapie erst veranlaßt wurde, oder ob sie schon früher bestand, konnten wir leider nicht abklären. Immerhin müssen wir hinzufügen, daß die Leberfunktionsprüfungen normal waren.

Organblutungen. Solche können in allen Organen auftreten. Wir sahen solche bei 2 Patienten, deren Krankengeschichte deutliche Zeichen von Sensibilisierung aufwiesen. In einem Falle handelt es sich wahrscheinlich um eine Encephalorrhagie, im anderen um multiple Organblutungen mit schwerster Nebennierenblutung und Exitus. — Wir verweisen auf die Kasuistik im Kapitel der allergischen Erscheinungen (D. L., S. 248; B. R., S. 250).

Therapie der Blutungen. Kann die Heparinblutung weder durch Herabsetzen der täglichen Dosis, noch durch Absetzen der Medikation gestillt werden, so steht uns im Protaminsulfat 5% ein ausgezeichnetes Antidot zur Verfügung. Wir verabreichten 1 Ampulle 2mal pro die. Je 2 cm³ der Ampulle wurden tief intramuskulär und 3 cm³ intravenös gegeben. Die intravenöse Gabe neutralisiert das bereits im Blute zirkulierende Heparin-Antithrombin innerhalb 10 min., während die intramuskuläre Depotgabe erst allmählich resorbiert wird und somit das aus dem Heparindepot immer noch ins Blut gelangende Heparin fortlaufend neutralisiert. Da aber die Wirkung dieses Protaminsulfatdepots nach etwa 5 Std. verschwunden ist, andererseits aber immer noch Heparindepotwirkung besteht, muß nach etwa 5—6 Std. eine neue Protaminsulfatinjektion gemacht werden. Das intravenöse Protaminsulfat wird anstandslos vertragen, muß aber langsam injiziert werden, während die intramuskuläre Injektion ziemlich schmerzhaft ist.

Im Urin erscheinen innerhalb 1 Std. nach der Protamininjektion keinerlei Spuren von Heparin mehr, was auf dessen vollständige Neutralisation hinweist.

b) Allergische Erscheinungen.

Solche traten auf in 6 Fällen von 70 Behandlungen, also in 8—9% unserer Behandlungen. Dieser hohe Prozentsatz ist erstaunlich, wurden doch in der Literatur solche Fälle nur als Ausnahmen^{14, 82, 23, 71} bekannt. Wir konnten vom einfachen Pruritus, über das QUINCKESCHE Ödem bis zur Blutung auf allergischer Grundlage alle Grade von Sensibilisierung beobachten.

Wir werden eines der folgenden Kapitel diesen allergischen Erscheinungen widmen.

c) *Andere Erscheinungen.*

Als solche möchten wir erwähnen: Schmerzen an der Injektionsstelle; Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit; Späterscheinungen.

Schmerzen an der Injektionsstelle traten recht häufig auf. Zum größeren Teil wurden sie durch die Hämatome bedingt, doch traten sie auch ohne diese auf. Sie waren lästig, rechtfertigten jedoch nie den Abbruch der Anticoagulantientherapie. In einigen Fällen trat auch eine Induration an der Injektionsstelle nach längerer Behandlungsdauer auf.

Die Schmerzen der Depotheparinbehandlung sind aber weder stärker noch häufiger als jene der Procain – Penicillinbehandlung beispielsweise.

Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit wurden in 2 Fällen beobachtet, doch verschwanden sie bereits nach einigen Tagen, wenn wir die Heparindosis senkten. Wahrscheinlich handelt es sich hier um eine Wirkung des Ephedrins, doch konnte dies keineswegs sichergestellt werden.

Spätfolgen. In einem Falle, bei der Patientin S. U., konnten wir etwa 3 Monate nach Beendigung der Heparintherapie, welche



Abb. 6. Haarausfall nach Depotheparinbehandlung.

2 Wochen gedauert hatte, einen ausgesprochenen diffusen Haarausfall beobachten. Die Patientin war weder schwanger, noch hatte sie innerhalb des letzten Jahres geboren. Vorläufig konnten wir leider noch keine Besserung dieses Zustandes feststellen. Die Genese dieses Haarausfalles ist noch völlig ungeklärt, doch wurde ein ähnliches Bild auch von MERZ u. a. beobachtet^{58, 72}.

Allergische Erscheinungen.

1. *Kasuistik.*

In 2 Fällen trat nach 19 bzw. nach 24 Tagen Behandlung mit unserem Depotheparin an der Injektionsstelle ein kleines, schuppendes Erythem mit heftigem Pruritus auf. Der Pruritus beschränkte sich nicht auf das

Erythem, sondern ergriff auch den Rücken und vor allem die Kopfhaut. Zeitweise war er so stark, daß sich die Patienten blutig kratzten.

Kasuistik des ersten Falles siehe unter den Myokardinfarkten: R. G. 88/165, S. 236. Er kam, ohne daß eine objektive Besserung eingetreten wäre, an einem frischen Myokardinfarkt ad exitum.

Beim zweiten Fall handelt es sich um den Patienten Z. F., Lungeninfarkt. Nach Herabsetzung der Heparindosis gingen diese Erscheinungen langsam wieder zurück.



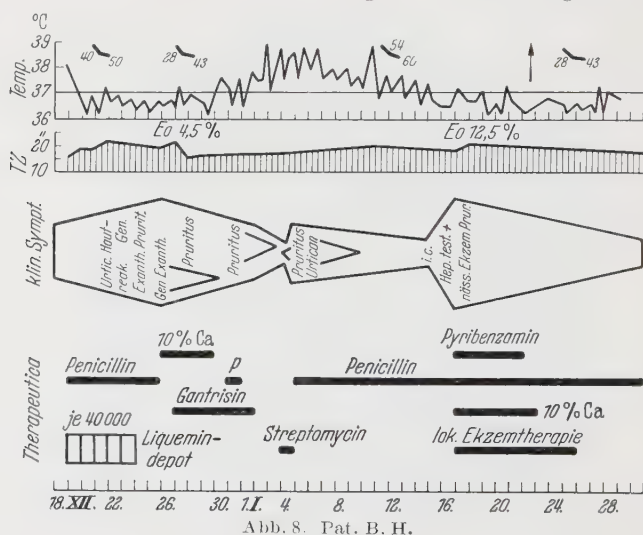
Abb. 7. Haarausfall nach Depotheparinbehandlung.

B. H., 45j., ♀, 99/191/6. P.A.: Patientin, die schon verschiedentlich Thrombose-schübe durchgemacht hat, wird mit dem klinischen Bilde eines Lungeninfarktes eingewiesen (Abb. 8, S. 246).

Aufnahme: Dämpfung re. basal mit diskretem Pleurareiben. Rechtes Bein etwas überwärmt und deutlich dicker als li. Cystopyelitis. EKG: Myokardschaden. Thoraxaufnahme: re. Zwerchfellhochstand mit kleinem Erguß.

Verlauf: Behandlung: Penicillin, Stimulantien und Depotheparin. Am 5. Tage der Behandlung, am 23. 12., ist an der Injektionsstelle beider Glutaei je eine handtellergröße, flammend rote, urticarielle, d. h. leicht erhabene Hautreaktion aufgetreten (Abb. 9 und 10). Am 6. Tage allgemeines Exanthem, mittelgrobfleckig, vor allem am Rücken, an den Streckseiten der Unterarme und in der Genitalgegend. Heftiger Pruritus. Um abzuklären, ob diese Reaktion von Penicillin oder von Heparin bewirkt worden war, wurde schon zu Beginn der kleinen Hautrötung im Bereiche der Glutaei, das Penicillin nur noch in den Quadriceps femoris li. injiziert. Im Bereiche dieser Injektionsstellen entstanden keinerlei Hautreaktionen. 5 Tage nach Absetzen des Penicillins und des Depotheparins und unter Calciumtherapie verschwand das generalisierte Exanthem. Dagegen blieb die lokale Hautreaktion

der Glutaei bestehen. Im Blutbild bestand eine mäßige Eosinophilie von $4\frac{1}{2}\%$. Der Pat. geht es im allgemeinen recht gut. Keine Zeichen einer Phlebitis mehr. Re. basal noch diskretes Reiben. In Anbetracht des guten AZ., sowie der schlechten Venen der Pat. wurde auf eine weitere Anticoagulantientherapie verzichtet. Der Pruritus hält weiterhin an, mächtige Erytheme zum Teil mit urticariellen Blasen. Daraufhin stellt man auch das Gantrisin ab. Rascher Rückgang der Hauterscheinungen. Am 4. I. wird eine Injektion Dihydro-Streptomycin gemacht, um das Fieber zu senken. Sofortiges Auftreten von heftigstem Juckreiz, Gesichtssödem und Erythem fast des ganzen Körpers. Am nächsten Tag, 5. I., sind diese Erscheinungen wieder abgeklungen. Man wagt einen neuen Versuch mit Penicillin, das sehr gut vertragen wird. Unter Penicillin nun langsame Entfieberung, keinerlei neue



allergische Erscheinungen mehr. Das re. Bein ist weiterhin stark ödematös, druckdolent entlang der V. saphena magna. Da an sich eine neue Heparintherapie indiziert wäre, wird eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Heparin durchgeführt. Intracutane Proben von 0,1 cm³ Depotheparin 696 in Verdünnungen von 1:100 und 1:10 fallen positiv aus. Es entsteht ein etwa 3 cm breites, rundes Infiltrat, gerötet mit kleinen urticariellen Quaddeln. Daraufhin werden Scratchproben durchgeführt und gleichzeitig auch eine neue Intracutanprobe mit „intravenösem“ Heparin. Diesmal fallen beide Reaktionen vorerst negativ aus. Im Blute stellt man gleichen Tags eine Eosinophilie von 8% fest. 48 Std nach Vornahme dieser Proben hat sich im Bereiche des li. Glutaeus, beider Axillae und der Genitalgegend eine glänzende Rötung in Form eines nässenden Ekzems gebildet. Heftigster Pruritus. Keine Temperatur. Im Blute Eosinophilie von $12\frac{1}{2}\%$. Unter Pyribenzamin, Calcium 10% und lokaler Behandlung geht das Ekzem langsam zurück. Nach 7 Tagen wird die Pat. mobilisiert. Die Phlebitis ist unterdessen wieder abgeklungen, das Ekzem in deutlicher Besserung. 1 Woche später wird die Patientin aus der Klinik entlassen.

Die Patientin wird 3 Monate später neuerdings auf Heparinüberempfindlichkeit geprüft. Der Thrombocyten- und Eosinophilentest fällt positiv aus. Ebenso ein Intracutantest mit verschiedenen Heparin-

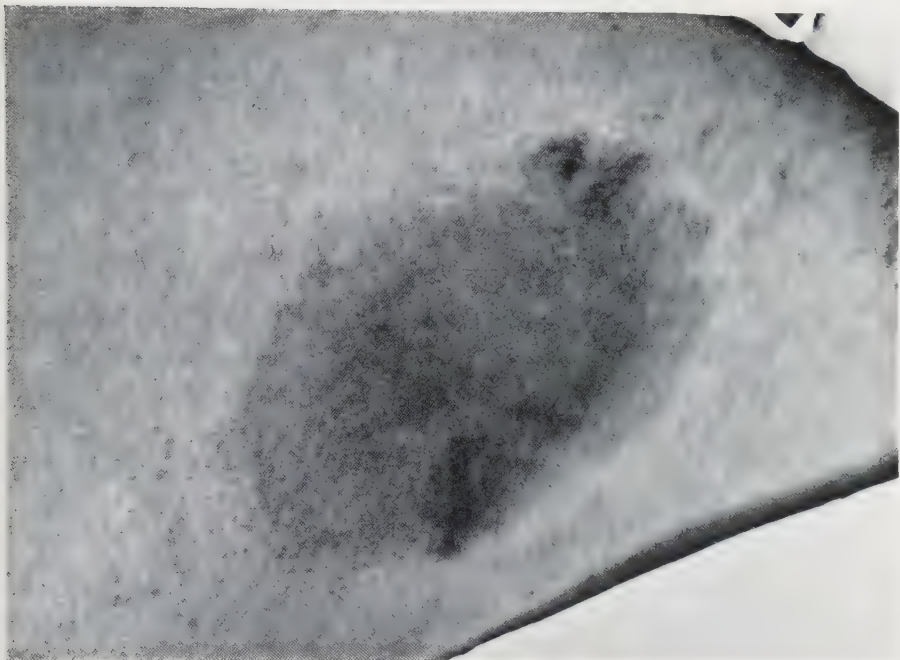


Abb. 9. Exanthem der Injektionsstelle am linken Glutaeus bei Heparinallergie.



Abb. 10. Exanthem des rechten Armes bei Heparinallergie.

fraktionen. Einzelheiten dieser späteren Prüfungen werden im Kapitel der Nachprüfung auf Sensibilisierung S. 252—255 folgen.

Diskussion. Bei der Patientin scheint es sich um eine Polyallergikerin zu handeln. Immerhin konnten wir eine Sensibilisierung auf unser Depotheparin mit Sicherheit nachweisen. Es ist wohl anzunehmen, daß durch die am Oberarm ausgeführten Teste an der früher sensibilisierten Hautstelle des linken Glutaeus eine allergische epidermale Reaktion ausgelöst wurde.

Bei den späteren Testen gelang es uns außerdem, eine Sensibilisierung auf eine ganz bestimmte Fraktion bestimmter Aktivität und bestimmten Schwefelgehaltes im intracutanen Test nachzuweisen. Auch hier erfolgte nach 48 Std eine Spätreaktion in Form eines QUINCKE-Ödems und heftigem Pruritus.

Ein Thrombozytentest mit dieser Fraktion konnte leider infolge der Ablehnung durch die Patientin noch nicht durchgeführt werden.

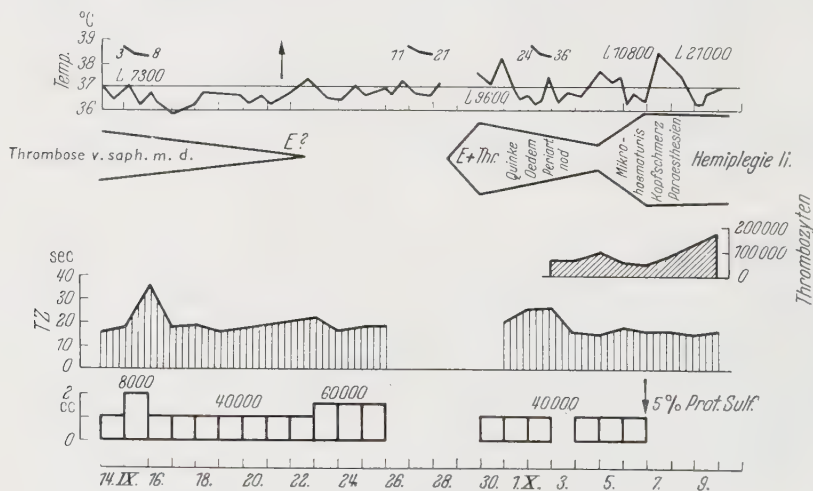


Abb. 11. Patient D. L.

D. L., 36j., ♂, 84/177. P.A.: Pat. hat seit seinem 18. Lebensjahr Krampfaderen, welche schon mehrmals Beschwerden verursacht haben sollen. Häufige Verödungsbehandlungen. Bisher hatte er nie Thrombosen, hingegen schon mehrmals Beingeschwüre. In den letzten zwei Jahren hat er dreimal Iridocyclitiden beidseits gehabt, deren Ätiologie noch nicht abgeklärt werden konnte. Seit einigen Tagen Schmerzen im re. Unterschenkel. Auftreten eines schmerzhaften Venenstranges. Pat. wird wegen Pflegemangel in die Klinik eingewiesen.

Aufnahme: AZ. gut. Li. Unterschenkel mit Status nach Ulcera cruris. Zahlreiche Varicen. Re. Unterschenkel gut fingerdicker schmerzhafter Venenstrang palpabel.

Verlauf: Behandlung: Es wird während 12 Tagen täglich Depotheparin gegeben. Dieses wird gut vertragen. Bei der letzten Injektion hat Pat. das Gefühl, sein Gesicht und vor allem die Lippen seien etwas geschwollen. Es kann aber nicht

objektivisiert werden. Am 15. Tag des Spitalaufenthaltes kann er geheilt entlassen werden. Bereits 2 Tage später tritt Pat. wegen eines Rezidives der Phlebitis mit einem Lungeninfarkt wieder in die Klinik ein. Wir beginnen sofort mit der Depot-heparintherapie. 3 Std nach der Injektion treten an der re. Halsseite kleine Suffusionen auf, ebenso am re. Oberlid. Gleichzeitig klagt der Pat. über Spannungsgefühl im Bereiche der Lippen und des Mundes. Das Gesicht und die Kopfhaut sind geringgradig ödematös geschwollen. Die Kopfschwarte hat etwas teigige Beschaffenheit (Quincke?). Es wird nach einem Konsilium mit dem Dermatologen eine Probeexcision dieser Suffusionen durchgeführt. Die folgende Heparininjektion ruft wiederum ähnliche Erscheinungen hervor, doch in geringerem Maße. Es wird deshalb Calcium 20% i.v. gegeben und mit der Heparintherapie weitergefahren. Das Heparin scheint in der Folge anstandslos vertragen zu werden. Hingegen ist die Capillarresistenz von 10 cm Hg/cm² auf 5 gesunken und die Thrombocyten auf 54000. Am 6. Tage der neuen Behandlung ist der Zustand des Pat. ziemlich schlecht. Er klagt über Schmerzen auf der re. vorderen Thoraxhälfte. Zeitweise ist dort auch Reiben hörbar. Es tritt eine Mikrohämaturie auf! Die Schwellung des Gesichtes ist weitgehend zurückgegangen. Die Capillarresistenz ist immer noch auf 5, weshalb Rutin verschrieben wird. Am gleichen Tag heftige Kopfschmerzen, ohne neurologische Ausfallserscheinungen. Auf Treupel reagieren sie prompt. Am 6. 10. abends etwa 18 Uhr klagt Pat. über Parästhesien im li. Arm und in der li. Gesichtshälfte mit Gefühl des Eingeschlafenseins. Subjektives Schwächegefühl im li. Arm. Der Pat. wird neurologisch genau untersucht, doch findet man außer einem auffallenden Dermographismus ruber auf der li. Brust keinerlei neurologische Ausfallserscheinungen. Auffallend ist auch seine allgemeine Schläffheit und sein stark depressives Verhalten. Am Abend 20 Uhr plötzlich Hemiplegie li., schlaff, mit positivem Babinski und Fußclonus li. PSR li. etwas schwächer als re. Sonst keine Reflexdifferenzen. Li. Pupille weiter als re. Keine Augendeviation. Facialis li. auch betroffen. Sofortige Injektion von 5% Protaminsulfat i.v. und i.m. und von Synkavit. Gleichzeitig mit der Hemiplegie ist auch ein starker Singultus aufgetreten. Zustand des Pat. ist bedrohlich. Am 7. 10. wird nochmals Protaminsulfat injiziert. Zustand des Pat. etwas besser. Immer noch starker Singultus. Li. Bein kann etwas aktiv bewegt werden. Li. Arm vollständig schlaff gelähmt. Auch Facialis noch nicht restituiert. Am 24. 10. ist Pat. afebril. Psychisch etwas klarer. Sonstiger Zustand unverändert. 31. 10. Das Resultat der Probeexcision scheint unsere Annahme einer allergischen Gefäßschädigung zu bestätigen. Sie ergibt das histologische Bild einer Periarteritis nodosa. In der Annahme einer generalisierten Gefäßschädigung wird ACTH verordnet. Die Thrombocytenkontrolle ergibt aber eine sehr starke Neigung zu Konglomeratbildung, welche durch das ACTH noch verstärkt wird¹³. Kontraindikation und Abbruch dieser Behandlung. Zustand im ganzen unverändert. Massagebehandlung. 21. 11. Zustand hat plötzlich überraschende Fortschritte gemacht. 8. 12. Pat. hat sich gut erholt. Er kann wieder ohne Hilfe gehen. Bein wird leicht circumduziert. Auch der li. Arm ist im Schultergelenk wieder etwas aktiv beweglich, ebenso die li. Hand. Psychisch etwas besser. Pat. wird nun in eine andere Anstalt verlegt. Später stete Fortschritte. Soll noch eine Bäderkur machen.

Später wurde eine Sensibilisierungsprobe mit der Thrombocyten- und Eosinophilenkontrolle durchgeführt, deren Resultat positiv ausfiel.

Diskussion. Es handelt sich bei diesem zweiten Patienten ebenfalls um einen Allergiker, worauf schon die drei wiederholten Iridocyclitiden hinweisen. Die deutliche Gefäßreaktion, im Sinne einer Periarteriitis nodosa, unmittelbar nach der Reinjektion von Heparin, sowie das an

QUINCKE-Ödem mahnende Bild, lassen mit größter Wahrscheinlichkeit eine Sensibilisierung auf Heparin annehmen. In diesem Sinne sprechen auch der Thrombocytensturz während der Behandlung und jener des Sensibilitätstestes. Bei der Hemiplegie muß es sich wahrscheinlich um eine Blutung infolge Gefäßschädigung auf allergischer Grundlage gehandelt haben, entsprechend den Suffusionen der rechten Halsseite.

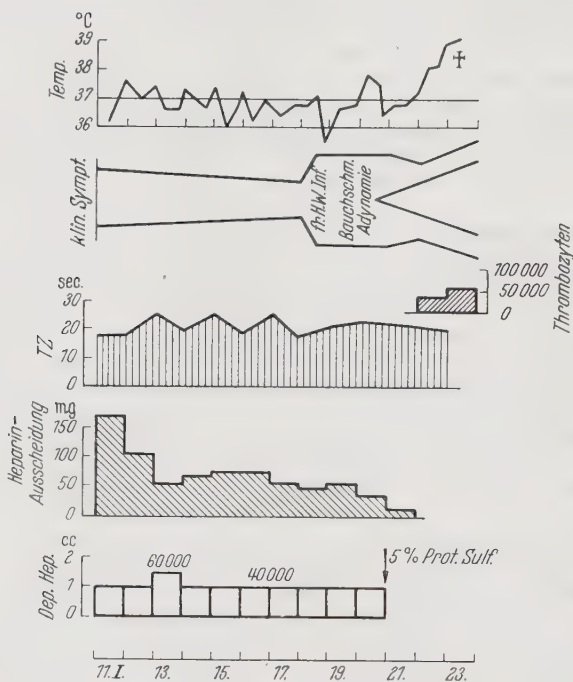


Abb. 12. Patient B. R.

B. R., 60j., ♂, 100/16. P.A.: Pat. war 1945 wegen Herzkrämpfen im Inselspital in Bern in Behandlung. Seither sei er beschwerdefrei. Anfangs Januar 1951 traten wieder heftige Herzkrämpfe auf. Pat. ging aber erst nach mehreren Tagen auf die medizinische Poliklinik, wo ein Myokardinfarkt diagnostiziert und Pat. auf die Medizinische Klinik eingewiesen wurde.

Aufnahme am 11. I. Mäßiger AZ. Klagt über andauernde, anfallsweise verstärkte Schmerzen hinter dem Brustbein und in der Magengegend. EKG: frischer Hinterwandinfarkt. Klinisch völlig stumm. Nur erhöhte SR, leichte Linksverschiebung, verkürzter Weltmann. Blutdruck 90/65.

Verlauf: Unter Morawitz-Behandlung, Euphyllin, Stimulation und Depotheparin treten keine neuen Krämpfe auf, hingegen bleibt der Dauerschmerz bestehen. 18. I. Starke Dyspnoe, präcordialer Schmerz und starker Bauchschmerz. EKG: frischer Hinterwandinfarkt. 19. I. Noch starke Bauchschmerzen, auslösbar durch Druck auf die Milzgegend. Milz ist weder perkussorisch noch palpatorisch vergrößert. 20. I. Bauchschmerzen halten in unverminderter Heftigkeit an. Pat. ist seit 2 Tagen auffallend adynamisch! Braune Krusten auf den Lippen und

starker Foetor ex ore. Rest-N-Bestimmung. Abends wird wegen Verdacht auf Blutung Protaminsulfat 5% i.v. und i.m. injiziert. 21. 1. scheint der Zustand des Pat. etwas besser. Schmerzen in der Milzgegend halten aber an. Sehr adynamisch. Starker Foetor ex ore bleibt. 22. 1. Rest-N auf 80 mg-% (20—35 normal). Diastase nicht erhöht. Prothrombin auf 57%! Antithrombin normal, Thrombocyten auf 53 000 gesunken! 23. 1. Rest-N auf 99 mg-%. Prothrombinaktivität weiterhin 57%. Thrombocyten 88 000. Zunehmende Adynamie und Somnolenz. Temperatursteigerung. Exitus in Coma uraemicum-ähnlichem Bild.

Pathologisch-anatomischer Befund *. Subakute und akute Hinterwandinfarkte. Kleiner alter Vorderwandinfarkt. Weite Gebiete, in welchen die Muskelfaserbündel durch ein zartes, zellreiches, stark capillarisiertes Granulationsgewebe ersetzt sind. In den vielfach unzusammenhängenden Granulationsgewebefeldern liegen einzelne Muskelfaserfragmente oder auch kleine Muskelfaserbündel mit mehr oder weniger auffallender *Eosinophilie*! Leichte Hypertrophie beider Herzkammern und der Vorhöfe. Coronarsklerose stenosierender Form. Coronaritis: in allen Stufen ist die Intima sehr stark verdickt durch konzentrisch geschichtete hyaline Schalen, zwischen welchen einige Fibrocyten liegen. Das Grenzgebiet zwischen Intima und Media selbst und die angrenzenden Gebiete der Adventitia sind stellenweise von reichlich histiocytären sowie lympho-plasmocytären Elementen durchsetzt. Neben wenigen polynucleären Leukocyten finden sich, besonders perivascular angeordnet, kleine Gruppen von *eosinophilen* Granulocyten. Im noch flüssigen Blute findet sich eine *Eosinophilie*! Frische Blutungen im Nebennierenmark beidseits und subtotale Nebennierenrindennekrose. Blutungen weiter in Nierenlagern links, in beiden Nieren, Pankreas, Lungenunterlappen rechts, Gallenblase, Kleinhirnhemisphäre rechts, Subcutis der Regio glutea. Chronische Stauungsorgane mit akutem Schub u. a. m. Nebennierenrindenadenom links. Ulceröse Arteriosklerose mit Wandthrombus der Bauchorta. Allgemeine Arteriosklerose mittleren Grades usw.

Diskussion. Bei diesem Falle scheint es sich mit einiger Wahrscheinlichkeit auch um eine Sensibilisierung auf Depotheparin zu handeln. Sowohl das Auftreten der ersten Symptome am 7. Tage wiederum, als auch der pathologisch-anatomische Befund einer eosinophilen Coronaritis, der eosinophilen Infiltrate des Herzmuskels und der Bluteosinophilie erlauben diese Annahme. Auch den üblichen Thrombocytensturz konnten wir festhalten, allerdings erst in seiner maximalen Phase.

Die Blutgerinnungswerte 24 Std nach Heparininjektion waren jeweils normalisiert, was eine Überdosierung auszuschließen scheint. Die Heparinausscheidung war am Anfang der Behandlung außerordentlich hoch, um dann immer mehr abzunehmen. Retention oder größerer Bedarf? Wir können es nicht mit Sicherheit entscheiden, doch müßte bei einer Retention des Heparins das Blut-Antithrombin zugenommen haben.

* In verdankenswerter Weise durchgeführt von Dr. med. W. GERMAN.

Wie der Mechanismus dieser multiplen Organblutungen, insbesondere die NN-Apoplexie zu erklären ist, entzieht sich unserer Kenntnis. Die frischen Thromben der Bauchorta lassen sich sehr wohl durch eine Gerinnung in der Folge der Protaminsulfatinjektion erklären. Immerhin muß auch diese Frage offen bleiben, da ja gleichzeitig das Blut flüssig blieb, oder wieder flüssig geworden war.

2. Nachprüfung auf Sensibilisierung durch Depotheparin.

Wir beobachteten während unserer Behandlungsserie mit dem Depotheparin somit eine ganze Reihe von Symptomen, welche alle an eine Sensibilisierung denken lassen mußten, so:

Pruritus; Exanthem mit positiver Intracutanprobe; Ekzem mit positiver Intracutanprobe; Periarteriitis nodosa-ähnliche Reaktion; Coronaritis eosinophila; „QUINCKE-Ödem“; Fernreaktion allergischer Natur bei Intracutanproben; Eosinophilie des Blutes; Thrombocytensturz; Verminderung der Capillarresistenz.

Wir untersuchten daher in einer zweiten Untersuchungsserie alle uns zur Verfügung stehenden Patienten, die länger als 1 Woche Depotheparin injiziert bekommen hatten, auf Sensibilisierung durch dieses Mittel.

Durchgeführt wurden folgende Tests: Lappchenprobe; Scratchprobe; Conjunctivalprobe; Intracutanprobe; Subcutanprobe mit Kontrolle der Blutmorphologie.

1. *Serie.* In dieser untersuchten wir 16 Patienten, die sich alle noch auf der Klinik befanden (darunter 3 mit klinischen Sensibilisierungserscheinungen). Es wurde bei ihnen die *Lappchenprobe*, der *Scratchtest* und die *Conjunctivalprobe* durchgeführt.

Lappchenprobe und Scratchtest wurden mit 5 verschiedenen Reagentien gemacht: Rinderheparin + Ephedrin; Schafheparin + Ephedrin; Liquemin; Ephedrin; Rinder Serum mit und ohne Phenolzusatz.

Da alle Behandlungen mit dem Rinderheparin durchgeführt worden waren, interessierte es uns zu wissen, ob bei positivem Ausfall der Proben mit diesem auch das Schafheparin sich so verhalte. Aus dem gleichen Grunde wurde auch das Liquemin benützt. Rinder Serum verwendeten wir, um mit Sicherheit Eiweißverunreinigungen ausschließen zu können. Der Conjunctivaltest wurde mit dem gewöhnlichen Heparin ohne Ephedrin durchgeführt, um die Vasoconstriction durch letzteres auszuschließen. Ein Kontrollversuch wurde mit Aqua bidest. steril. durchgeführt. Die Resultate waren bei allen Testen negativ.

2. *Serie.* Bei 10 Patienten wurde ein *Intracutanest* durchgeführt. Dieser wurde mit Verdünnungen von 1:10, 1:100, 1:1000 und 1:10000 gemacht. Als Reagens verwendeten wir wäßriges Rinderheparin mit Ephedrinzusatz, als Verdünnungsmittel physiologische Kochsalzlösung.

Bei einer einzigen Untersuchungsperson kam es (bei Fall B. H., S. 246) zu einer positiven Hautreaktion bei den Verdünnungen 1:10 und 1:100. In der Folge entwickelte sich bei dieser Patientin eine heftige Fernreaktion an der Injektionsstelle der Heparintherapie. Es kam dort zu einem heftig juckenden, nässenden Ekzem mit gleichzeitig starker Bluteosinophilie von $12\frac{1}{2}\%$ (s. Kasuistik allergischer Erscheinungen, B. H. Tabelle 9).

3. Serie. Bei 8 Patienten führten wir einen *Subcutantest* mit gleichzeitiger Kontrolle der Blutmorphologie und gewisser klinischer Werte durch. Wir injizierten verschiedene Verdünnungen von unserem Depotheparin 696 subcutan in den Arm. Vorher und alle 30 min nach der Injektion wurden bestimmt: Blutdruck; Puls; Capillarresistenz; Thrombocyten; Gesamtleukocyten; Eosinophile.

HOIGNÉ und STORCK konnten zeigen, daß unmittelbar nach der Auslösung gewisser allergischer Erscheinungen, wie anaphylaktischem Schock, Arthusphänomen, Shwartzman-Sanarelli-Phänomen, ein starker Thrombocytensturz mit Antithrombinanstieg, Eosinophilenanstieg und Gesamtleukocytenabfall stattfindet^{79, 42, 27}.

Da auch wir während unserer Behandlungen in mehreren Fällen um den 7.—8. Tag einen sehr signifikanten Abfall der Thrombocyten gefunden haben, vermuteten wir ein allergisches Geschehen.

Diesen Thrombocytensturz mußte man also auch bei positivem Ausfall der subcutanen Allergieprobe provozieren können, möglicherweise war er sogar empfindlicher als die Hautreaktion.

Dieser Test wurde nun zuerst bei zwei Patienten durchgeführt, über deren Sensibilisierung kein Zweifel bestehen konnte. Es handelte sich um die Patienten B. H. und D. L., deren Kasuistik bei den allergischen Erscheinungen bereits beschrieben wurde (S. 246—248).

Tabelle 9. (B. H., ♀.)

Zeit	Puls	Capillar- resistenz	Blutdruck	Thrombo- cyten	Eosinophile
Vorwerte	80	3	160/100	315000	157
0,1 cm ³ 1:10000:					
30 min.	75	3	140/85	283000	195
60 min.	72	3	140/85	278000	195
90 min.	78	2	155/90	213000	205

Es zeigt sich bei der Patientin ein sehr deutlicher Thrombocytensturz von 100000 mit einem ebenso deutlichen gegensinnigen Anstieg der Eosinophilen. Die klinischen Befunde hingegen sind sehr wenig empfindlich. Eine Hautreaktion entstand nicht. Die Reaktion ist als positiv zu bewerten.

Tabelle 10. (D. L., ♂.)

Zeit	Puls	Capillar- resistenz	Blutdruck	Thrombo- cyten	Eosinophile
Vorwerte	78	5	100/65	306000	178
0,1 cm ³ 1:1000					
30 min.	80	5	90/60	290000	157
60 min.	76	2 $\frac{1}{2}$	90/60	254000	195
90 min.	80	2 $\frac{1}{2}$	95/55	181000	223

Ein mit obigem im wesentlichen sehr ähnliches Bild, wenn man vom ersten Absinken der Eosinophilen absieht. Auch diese Reaktion ist als positiv zu bewerten.

Im Gegensatz zu diesen beiden positiven Resultaten möchten wir den Test eines Patienten anführen, der außer einer kleinen Rötung mit leichtem Pruritus an der Injektionsstelle das Depotheparin während längerer Zeit sehr gut vertragen hatte (s. Tabelle 11).

Tabelle 11. (L. H., ♂.)

Zeit	Puls	Capillar- resistenz	Blutdruck	Thrombo- cyten	Leuko- cyten	Eosino- phile
Vorwerte	84	8	130/90	280000	5247	229
0,1 cm ³ 1:1000						
30 min.	82	8	125/90	223000	4807	157
60 min.	82	8	130/90	297000	4433	140
90 min.	82	8	130/90	281000	5126	127

Der bedeutend geringere Abfall der Thrombocyten, der gleichzeitige Abfall der Eosinophilen ergeben ein negatives Resultat (79). Hautreaktion oder klinische Reaktionen waren keine vorhanden.

4. Serie. Nachdem es uns gelungen war, in einigen Fällen eine Sensibilisierung sicher nachzuweisen, stellte sich die Frage, ob diese Sensibilisierungsfähigkeit allen Fraktionen des Heparin-gemisches zukomme oder nur einer einzelnen von ihnen.

Wir erhielten von Hoffmann-La Roche 6 verschiedene Heparinfraktionen. Diese waren nach Aktivität und nach Sulfogruppengehalt verschieden und wurden folgendermaßen benannt:

Fraktion I	Ro 1—2232/733	gerinnungsphysiologische Aktivität = 122 IE/mg
II	734	„ „ = 108 IE/mg
III	720	„ „ = 0 IE/mg
V	725	„ „ = 130 IE/mg
VI	729	„ „ = 97 IE/mg
VII	716	„ „ = 110 IE/mg

Wir untersuchten wiederum die sicher positive Patientin B. H., indem wir ihr die verschiedenen Fraktionen intracutan unverdünnt injizierten. Die Menge betrug 0,1 cm³.

Daraufhin wurden nach 24 Std und nach 48 Std die Hautreaktionen abgelesen.

Nach 24 Std: Fraktion	I	sehr schwache Rötung	keine Infiltrierung
..	II	sehr schwache Rötung	keine Infiltrierung
..	III	negativ	negativ
..	V	3 cm roter Hof	mäßige Infiltrierung
..	VI	negativ	negativ
..	VII	negativ	negativ

Nach 48 Std keinerlei Reaktionen mehr. Statt dessen trat aber nach der Probe mit Fraktion V etwa nach 36 Std ein etwa 3—4 Std dauerndes leichtes Ödem der ganzen linken Gesichtshälfte auf, mit besonderer Stärke um das Auge, welches von der Patientin kaum aufgebracht wurde. Gleichzeitig eigentümlich stechende Schmerzen in den Armen und vor allem im ödematösen rechten Bein (Status nach Thrombophlebitis). Nach einer weiteren Woche plötzlich heftigster Pruritus im ganzen Körper und QUINCKE-Ödem-ähnliches Bild im Gesicht. Auf Pyribenzamin sofortige Abnahme dieser Erscheinungen.

Es scheint somit bei dieser Patientin nur die Fraktion V eine stärker sensibilisierende Wirkung entfaltet zu haben. Ob dies für die anderen Patienten auch der Fall ist, können wir heute wegen noch fehlender Untersuchungen nicht beurteilen. Es soll, sobald die Patientin zu dieser Untersuchung bereit ist, der Subcutantest mit Kontrolle der Blutmorphologie mit dieser Fraktion V, sowie mit der sicher negativen Fraktion III wiederholt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Heparin scheint zu sensibilisieren. Diese Sensibilisierungsfähigkeit kommt nach unseren bisherigen Untersuchungen der aktivsten Heparinfraktion zu, was wohl mit der Molekulargröße zusammenhängen könnte.

Die Schwefelkomponente scheint keinerlei Sensibilisierung hervorzurufen.

Folgerungen für Behandlung mit Depotheparin.

1. Eine Indikation zur Behandlung mit Depotheparin ist in allen jenen Fällen gegeben, wo bisher intravenös Heparin verabreicht wurde.
2. Durchführung einer solchen Behandlung:
 - a) Beginn der Behandlung mit $1 \text{ cm}^3 = 40000 \text{ I. E.}$
 - b) Bei dringenden Fällen, wo sofortige Wirkung dringend erwünscht ist, kann man gleichzeitig noch $2\text{—}3 \text{ cm}^3$ Liquemin intravenös geben.
 - c) In der Folge wird während einer Woche je $1 \text{ cm}^3 = 40000 \text{ I. E.}$ pro die injiziert. Es soll nicht niedriger dosiert werden.

In sehr schweren Fällen kann ausnahmsweise am ersten und zweiten Tag der Behandlung je $1\frac{1}{2} \text{ cm}^3 = 60000 \text{ I. E.}$ injiziert werden.

d) Am 6. oder 7. Tage der Behandlung soll, noch unter Depotbehandlung, mit der Pyran- bzw. Dicumarol- oder Tromexanthherapie begonnen werden.

e) Kontrollen: Solche sind im Laufe der ersten 6—7 Tage nicht notwendig, sie können durch eine sehr sorgfältige klinische Überwachung und durch Einhalten einer maximalen Tagesdosis von 40000 I.E. ersetzt werden.

Werden aber während den zwei ersten Behandlungstagen je 60000 I.E. gegeben, so muß vor der neuen Injektion jeweils der Morgenurin auf Heparinausscheidung untersucht werden. Enthält er 2 mg-% und mehr, so muß mit einer neuen Injektion unbedingt noch zugewartet werden!

Wird Heparin länger als 7 Tage gegeben, so müssen folgende Kontrollen durchgeführt werden:

Thrombocytenzählung nach dem Phasenkontrastverfahren (S. 216) oder nach der von REES und ECKER 1923 angegebenen und von SLOAN modifizierten Methode*.

Tagesurin auf Heparinausscheidung kontrollieren und bei anhaltender Ausscheidungssteigerung geringer dosieren. Morgenurin vor der neuen Injektion auf Heparin untersuchen. Bei 2 mg-% und höher mit der neuen Injektion zuwarten.

f) Im Prinzip soll aber nie länger als 1 Woche Depotheparin verabreicht werden; damit bannen wir die Gefahr einer Sensibilisierungsreaktion.

3. Soll einem Patienten, der früher bereits einmal Heparin erhalten hat, neuerdings Depotheparin gegeben werden, so müssen folgende Kontrollen durchgeführt werden: Injektion von $0,1 \text{ cm}^3 = 4000 \text{ I. E.}$ subcutan und Kontrolle der Thrombocyten vor und 30, 60, 90 min nach der Injektion. Ist der Thrombocytensturz nicht größer als um etwa 50000, so liegt keine Sensibilisierung vor. Ist die Zahl aber um mehr als 50000 gesunken, so muß der Patient nach der ersten Injektion von 40000 I.E. sehr genau beobachtet werden. Bei den geringsten Anzeichen von Unverträglichkeit soll die Therapie abgebrochen und auf Pyran übergegangen werden (Anticoagulans 63).

Kann ein solcher Thrombocytentest nicht durchgeführt werden, so muß er durch eine um so gewissenhaftere klinische Überwachung des Patienten nach der Heparininjektion von $0,1 \text{ cm}^3$ ersetzt werden. Hat der Patient nach 3 Std keinerlei Unverträglichkeitserscheinungen gezeigt, so kann man weitere $0,5 \text{ cm}^3$ intramuskulär injizieren und nach 12 Std dies wiederholen.

Zusammenfassung.

A. Es werden die Wirkungen eines neuen Heparindepotpräparates besprochen:

1. Die Thrombinzeit nach QUICK wird durch eine einmalige Gabe von 40000 I.E. für die Dauer von 20—22 Std erhöht.

* SLOAN: J. Clin. Path. 4, 37 (1951).

2. Die Gerinnungszeit nach der Methode von LEE-WHITE und mit einer Uhrglasmethode ist für 20—22 Std erhöht.

3. Die Ausscheidung eines sog. Uroheparins beträgt mit einer nephelometrischen Methode von MARBET und WINTERSTEIN gemessen durchschnittlich 19% der injizierten Heparinmenge. Die nach STUDER und WINTERSTEIN gemessene gerinnungsphysiologische Aktivität dieses Uroheparins hingegen entspricht nur einer Ausscheidungsmenge von 10% des injizierten Heparins. Es wird daraus geschlossen, daß das ausgeschiedene Uroheparin ein Abbauprodukt des hochpolymeren Heparins darstellt, welches nur noch etwa 50% der ursprünglichen Aktivität besitzt. Klinisch wird nachgewiesen, daß bei leichten Fällen die Heparinausscheidung größer ist als bei schweren Fällen. Bei letzteren weist außerdem das Uroheparin eine viel geringere Aktivität auf.

4. Eine fibrinolytische Aktivität des Serums nach Heparinapplikation kann (im Gegensatz zu HALSE) nicht nachgewiesen werden.

5. Blutdruck und Puls erfahren durch das Depotheparin keine Veränderungen.

6. Die Capillarresistenz wird nicht beeinflußt.

7. Prothrombinaktivität des Blutes wird nicht wesentlich vermindert.

8. Es kann bei einmaliger Heparininjektion keine Veränderung der 24 Std-Periodik der Thrombocyten nachgewiesen werden.

9. Schmerzen, Hämatome und andere Unverträglichkeitsreaktionen werden nach einmaliger Heparininjektion selten beobachtet.

B. In einem zweiten Abschnitt werden die klinischen Versuche mit dem neuen Depotheparin beschrieben. Dieses wurde angewandt bei: 24 Thrombosen und Thrombophlebitiden, 21 Lungeninfarkten, 14 Myokardinfarkten, 11 Thromboseprophylaxen. Es werden diese 70 Fälle synoptisch zusammengestellt. In der Kasuistik werden einige charakteristische Fälle angeführt.

Die Resultate der Behandlung werden eingehend diskutiert.

1. Es wird eine optimale Dosis von 400 mg Standard-Heparin = 40000 IE pro die vorgeschlagen und vor den Gefahren einer Über- bzw. Unterdosierung gewarnt.

2. Es wird eine Beschränkung der Therapie mit dem Depotheparin auf 7 Tage empfohlen, um eine Heparinsensibilisierung zu vermeiden.

3. Aus dem Verlauf der Heparinausscheidung werden Schlüsse gezogen auf den zunehmenden bzw. abnehmenden Heparinbedarf des Organismus.

4. Es wird auf den Thrombocytensturz hingewiesen, der in 13 von 30 kontrollierten Fällen nach etwa 8 Tagen Behandlung auftrat, und dieser in Beziehung gebracht zum Thrombocytensturz der allergischen Reaktionen.

5. Es werden die Zwischenfälle der Heparinbehandlung kurz besprochen und auf die Therapie der Blutung mit dem 5%igen Protaminsulfat eingegangen.

6. Sensibilisierungserscheinungen durch Depotheparin werden angeführt.

Nach einer ausführlichen Kasuistik werden die Resultate der Allergieteste besprochen und die Versuche mit einem neuen Allergietest angeführt. Es wird nachgewiesen, daß Depotheparin antigene Eigenschaften aufweist, wobei der aktivsten Heparinfraction auch die größte Sensibilisierungsfähigkeit zukommt.

C. Es werden Richtlinien für eine Behandlung mit Depotheparin aufgestellt und besonderes Gewicht gelegt auf die notwendige klinische und gerinnungsphysiologische Kontrolle.

D. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei sorgfältiger Kontrolle die Anwendung eines Heparindepotpräparates gegenüber der intravenösen Heparintherapie einen deutlichen Fortschritt in der Behandlung der Thrombosekrankheiten darstellt, wenn auch die Sensibilisierungsgefahr dessen Anwendungsdauer zeitlich noch beschränkt.

Literatur.

- ¹ ABRAHAM, D. G., and L. E. GLYNN: *Clin. Sci.* **8**, 171 (1949). — ² AHLQUIST, R. P.: *J. Amer. Pharmaceut. Assoc.* **39**, 370 (1950). — ³ ASTRUP, T.: Josiah Macy jr. Foundation, S. 28. 1948. — ⁴ BANCROFT: *Amer. J. Obstetr.* **53**, 109 (1947). — ⁵ BEST, C. H., and L. B. JAKES: *Ann. New York Acad. Sci.* **49**, 501 (1948). — ⁶ BORBÉLY, F. v.: *Münch. med. Wschr.* **1930**, 886. — ⁷ BRINKHOUT, K. M., H. P. SMITH, E. D. WARNER and W. H. SEEGER: *Amer. J. Physiol.* **125**, 683 (1939). — ⁸ BROWN, W. D.: 18. Internat. Physiol. Congr. Copenhagen, August 1950, Abstr. S. 130. — ⁹ CHARGAFF, E., and K. B. OLSON: *J. of Biol. Chem.* **122**, 153 (1935). — ¹⁰ CHARLES and SCOTT: *J. of Biol. Chem.* **102**, 425 (1933). — ¹¹ CONLEY, C. L., R. C. HARTMANN and J. S. LALLEY: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **69**, 284 (1948). — ¹² COPLEY, A. L., and ROBB: *Amer. J. Physiol.* **133**, 284 (1941). — ¹³ COSGRIFF, S. W., A. F. DIFENBACH and W. VOGT: *Amer. J. Med.* **6**, 752 (1950). — ¹⁴ CORTES, J. L., M. GRONNICK, and L. LOEWE: *J. Allergy* **18**, 196 (1947). — ¹⁵ DEMOLE, V., u. M. REINERT: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **158**, 211 (1930). — ¹⁶ FEISSLY, R.: *Schweiz. med. Wschr.* **1948**, 829. — ¹⁷ FIDLAR, E., and L. B. JAKES: *J. Labor. a. Clin. Med.* **33**, 1410 (1948). — ¹⁸ FISCHER, A., and T. ASTRUP: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **42**, 81 (1939). — ¹⁹ FRANKE, H.: *Wien. klin. Wschr.* **1941**, 588. — ²⁰ FRANKE, H.: *Z. klin. Med.* **142**, 316 (1943). — ²¹ FRISCHKNECHT, W.: *Cardiologica (Basel)* **9**, 76 (1945). — ²² GOLDECK, H., G. HERRING u. U. RICHTER: *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 702. — ²³ GROLNICK, M., and L. LOEWE: *J. Allergy* **18**, 277 (1947). — ²⁴ HAGEDORN, A. B., and N. W. BARKER: *Amer. Heart J.* **35**, 603 (1948). — ²⁵ HALSE, TH.: Fibrinolyse. Freiburg i. B. 1948. — ²⁶ HALSE, TH.: Heparin und Heparinoide, Dicumarol. Zürich: S. Hirzel 1950. — ²⁷ HOIGNÉ, R.: *Med.-Diss. Zürich* 1951. — ²⁸ HOLMGREN, H., u. O. WILANDER: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **42**, 242 (1937). — ²⁹ HORN, Z., u. L. BORSODI: *Schweiz. med. Wschr.* **1948**, 1069. — ³⁰ HOWELL, W. H., and E. HOLT: *Amer. J. Physiol.* **47**, 328 (1918). — ³¹ HOWELL, W. H.: *Bull. John Hopkins Hosp.* **42**, 199 (1928). — ³² JAKES, L. B.: *Blood* **3**, 1197 (1948). — ³³ JAKES, L. B.: *J. of Biol. Chem.* **133**, 445 (1940). — ³⁴ JAKES, L. B.: *J. of Biol. Chem.* **144**, 229 (1942). — ³⁵ JORPES, E. J., H. HOLMGREN u. O. WILANDER: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **42**, 279

- (1937). — ³⁶ JORPES, J. E.: *Naturwiss.* **23**, 196 (1935). — ³⁷ KALLNER, S., u. W. OLSON: *Sv. Läkartidn.* **42**, 1121 (1946). — ³⁸ KIEMS, H., u. H. WAGNER: *Acta pharmacol.* (Københ.) **4**, 155 (1948). — ³⁹ KOLLER, F.: *Sitzg. der Ges. für Ärzte in Zürich* 1943. — ⁴⁰ KOLLER, F.: *Schweiz. med. Wschr.* **1945**, 290. — ⁴¹ KOLLER, F.: *Acta haematol.* (Basel) **4**, 148 (1950). — ⁴² KOLLER, F.: *Dermatologica* (Basel) **102**, 189 (1951). — ⁴³ LEE, R. J., and P. D. WHITE: *Amer. J. Med. Sci.* **145**, 495 (1913). — ⁴⁴ LINK, K. P.: *Federat. Proc.* **4**, 176 (1945). — ⁴⁵ LISON, L. C.: *Archives de Biol.* **46**, 599 (1935). — ⁴⁶ LOEWE, L., E. HIRSCH and M. D. GRAYZEL: *Surgery* **22**, 746 (1947). — ⁴⁷ LOEWE, L., and H. B. EIBER: *Amer. Heart J.* **37**, 701 (1949). — ⁴⁸ LOEWE, L., P. ROSENBLATT and M. LEDERER: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **50**, 53 (1942). — ⁴⁹ LOEWE, L., and E. HIRSCH: *J. Amer. med. Assoc.* **133**, 1263 (1947). — ⁵⁰ MCCLERY: *Surgery* **24**, 348 (1948). — ⁵¹ MACFARLANE, R. G., and R. BIGGS: *Lancet* **1946 II**, 862. — ⁵² MACLEAN, J.: *Amer. J. Physiol.* **41**, 250 (1916). ⁵³ MARBET, R., u. A. WINTERSTEIN: *Helvet. physiol. Acta* **9**, 24 (1951). — ⁵⁴ MARPLE, C. H. D., and J. S. WRIGHT: *Thromboembolic conditions and their treatment with anticoagulants*. Springfield, Ill.: C. H. Thomas 1950. — ⁵⁵ MARX, R., u. H. SCHMIDT: *Angew. Med.* **1**, 192 (1951). — ⁵⁶ MELLANBY, J.: *Proc. Soc. Med.*, Lond. **1**, 116 (1934). — ⁵⁷ MENG, J.: Persönliche Mitteilung. — ⁵⁸ MERZ, W. R.: *Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Anticoagulantien*. Basel: S. Karger 1950. — ⁵⁹ NAY, R. M., and A. R. BARNER: *Amer. Heart J.* **30**, 65 (1945). — ⁶⁰ OWREN, P. A.: *The coagulation of blood. Investigations on a new clotting factor*. Oslo 1947. — ⁶¹ PIPER, J.: *Acta pharmacol.* (Københ.) **3**, 373 (1947). — ⁶² PUNDEL, P.: *Presse méd.* **76**, 1120 (1949). — ⁶³ QUICK, A. J.: *Amer. J. Physiol.* **116**, 535 (1936). — ⁶⁴ QUICK, A. J., J. N. SHAMBERGE and M. STEFANINI: *J. Labor. a. Clin. Med.* **33**, 1424 (1948). — ⁶⁵ QUICK, A. J.: *The haemorrhagic diseases*, S. 321. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1942. — ⁶⁶ QUICK, A. J., STANLEY-BROWN and BANCROFT: *Amer. J. Med. Sci.* **190**, 150 (1935). — ⁶⁷ QUIVY, D., et J. BERTRAND: *J. Physiol. et Path. gén.* **40**, 283 (1948). — ⁶⁸ RANDOLF, T. G.: *J. Labor. a. Clin. Med.* **34**, 1696 (1949). — ⁶⁹ REINERT, M., et A. WINTERSTEIN: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **62**, 47 (1939). — ⁷⁰ RIGDON and WILSON: *Arch. Surg.* **43**, 64 (1941). — ⁷¹ REED, C. J., and R. W. LAMSON: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **23**, 656 (1926). — ⁷² SCHULDES, R.: *Med.-Diss.* Basel 1950/51. — ⁷³ SCHÜRER: *Helvet. med. Acta* **12**, 1 (1945). — ⁷⁴ SCHWARZ, E. C. USTERI u. F. KOLLER: *Acta haematol.* (Basel) **4**, 148 (1950). — ⁷⁵ SEEGER, W. H.: *Arch. of Biochem.* **3**, 363 (1944). — ⁷⁶ SIRAK, H., and C. P. ARTZ: *Amer. J. Med.* **5**, 624 (1948). — ⁷⁷ SOLANDT, D. Y., and C. H. BEST: *Lancet* **1940 I**, 1042. — ⁷⁸ STATES, D., and H. NEUHOF: *Amer. J. Med. Sci.* **214**, 159 (1947). — ⁷⁹ STORCK, H., R. HOIGNÉ u. F. KOLLER: *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 195. — ⁸⁰ STUDER, A., u. A. WINTERSTEIN: *Helvet. physiol. Acta* **9**, 6 (1951). — ⁸¹ TAKATS, G. DE: *J. Amer. Med. Assoc.* **142**, 527 (1950). — ⁸² TAKATS, G. DE: *Surg. etc.* **77**, 31 (1943). — ⁸³ TAKATS, G. DE, and N. C. GILBERT: *J. Amer. Med. Assoc.* **121**, 1246 (1943). — ⁸⁴ TUCHMANN, H. S., and S. E. MOOTEN: *Amer. J. Med. Sci.* **219**, 147 (1950). — ⁸⁵ USTERI, C.: *Med. Diss.* Zürich 1949. — ⁸⁶ VERDONK, G. J.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **3**, 2408 (1947). — ⁸⁷ VOLKERT, M.: *Acta physiol. scand.* (Stockh.) **5**, Suppl. 15 (1942). — ⁸⁸ VORZIMMER, J. J., L. SUSSMANN and M. MARDER: *Bull. New York Acad. Med.* **24**, 399 (1948). — ⁸⁹ VORZIMMER, J. J., L. SUSSMANN and M. MARDER: *J. Amer. Med. Assoc.* **138**, 747 (1948). — ⁹⁰ WALKER, J.: *Surgery* **17**, 54 (1945). — ⁹¹ WANNER, J.: *Med. Diss.* Zürich 1950. — ⁹² WARTMANN, W. B., and H. K. HELLERSTEIN: *Ann. Int. Med.* **28**, 41 (1948). — ⁹³ WASSÉN, E., FOGSTRAND u. MASRELLIEZ: *Sv. Läkartidn.* **33**, 2926 (1946). — ⁹⁴ WATTEVILLE, H., u. TISCHLER: *Gynaecologia* (Basel) **128**, 389 (1948). — ⁹⁵ WRIGHT, H. P.: *J. of Path.* **54**, 461 (1942). — ⁹⁶ ZERNICKE, F.: *Physica* **9**, 686, 974 (1942).

Dr. PIERRE PLANCHEREL, Med. Universitätsklinik, Zürich.

